Darstellung und Hydrierungen von substituierten β-Phenoxy-acrylsäuren und von substituierten Flavon-3-carbonsäuren sowie Derivaten

---

von

Gerald Michler

aus Ohlau/Schlesien

1966

1067 W 22

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535718_0076

Darstellung und Hydrierungen von substituierten ß-Phenoxy-acrylsäuren und von substituierten Flavon-3-carbonsäuren sowie Derivaten

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Gerald Michler

aus
Ohlau / Schlesien

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündlichen Prüfung : 23.November 1966

Dekan : Universitätsprofessor Dr. K. Brodersen.

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. O. Dann.

Berichterstatter : Universitätsprofessor Dr. G. Hesse.

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit vom April 1964 bis Juli 1966 im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. O. D a n n, danke ich sehr herzlich für die Anregung zu dieser Arbeit, sein stets förderndes Interesse an ihrem Fortgang und für viele wertvolle Ratschläge bei ihrer Durchführung.

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Zusammenfassung 1

Theoretischer Teil

A.) Substituierte ß-Phenoxy-acrylsäuren 2

1.) Reaktionen von 2-Methoxy-4-methylphenol mit Crotonsäure und ß-Chlorcrotonsäure 3

2.) Darstellung von Phenylpropiolsäuren 5

3.) Anlagerung von Phenolen an Phenylpropiolsäure-methylester zu ß-Aryloxy-zimtsäuren 9

4.) Reaktionen der ß-Aryloxy-zimtsäuren 9

5.) Zusammengefaßte Erfahrungen bei den Reaktionen mit substituierten ß-Phenoxy-acrylsäuren 13

B.) Flavon-3-carbonsäuren und Derivate 14

1.) Darstellung von Flavon-3-carbonsäuren 16

2.) Basische Ester und Amide der Flavon-3-carbonsäuren 19

3.) Hydrierungsprodukte der 7-Alkoxy-flavon-3-carbonsäure-methylester 21

UV-Absorptionsspektren 26

Experimenteller Teil

A.) Substituierte ß-Phenoxy-acrylsäuren

1.) Umsetzungen ausgehend vom cis-ß-Chlor-crotonsäure-methylester

cis-ß-Chlorcrotonsäure-methylester 29

ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-crotonsäure-methylester(I) 29

ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-crotonsäure (II) 30

8-Methoxy-2.6-dimethyl-chromon-(4) (III) 31

Kondensationsversuch mit cis-ß-Chlorcrotonsäure 32

III-Oxim 32

8-Methoxy-2.6-dimethyl-chromanon-(4) (V) 33

Kondensationsversuch mit Crotonsäure 35

V-Oxim 35

ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-buttersäure (IV) 36

2.) Darstellung von Phenylpropiolsäuren

Veratroyl-malonsäure-diäthylester (VIb) 37

O-Benzylvanilloyl-malonsäure-diäthylester (VIc) 38

p-Toluolsulfonsäureester des Benzoylmalonsäure-diäthylesters (VIIa) 39

p-Methoxy-benzol-sulfonsäureester des Benzoylmalonsäure-diäthylesters (VIId) 40

p-Toluolsulfonsäureester des Veratroyl-malonsäure-diäthylesters (VIIb) 40

p-Methoxy-benzol-sulfonsäureester des Veratroyl-malonsäure-diäthylesters (VIIe) 41

p-Toluolsulfonsäureester des O-Benzylvanilloyl-malonsäure-diäthylesters (VIIc) 42

Phenylpropiolsäure (VIIIa) 43

3.4-Dimethoxy-phenylpropiolsäure (VIIIb) 44

3-Methoxy-4-benzyloxy-phenylpropiolsäure (VIIIc) 44

Phenylpropiolsäure-methylester (IXa) 45

3.4-Dimethoxy-phenylpropiolsäure-methylester (IXb) 45

3-Methoxy-4-benzyloxy-phenylpropiolsäure-methylester (IXc) 46

3.) Umlagerung von Phenolen an Phenylpropiolsäure-methylester

ß-(3-Methoxy-phenoxy)-zimtsäure-methylester (Xa) 47

ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-zimtsäure-methylester (XIVa) 47

3.4-Dimethoxy-ß-(3'-methoxy-phenoxy)-zimtsäure-methylester (Xb) 48

3-Methoxy-4-benzyloxy-ß-(2'-methoxy-4'-methyl-phenoxy)-zimtsäure-methylester (XIVb) 48

ß-(3-Methoxy-phenoxy)-zimtsäure (XIa) 49

ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-zimtsäure (XVa) 49

3.4-Dimethoxy-ß-(3'-methoxy-phenoxy)-zimtsäure (XIb) 50

3-Methoxy-4-benzyloxy-ß-(2'-methoxy-4'-methyl-phenoxy)-zimtsäure (XVb) 51

4.) Reaktionen der ß-Aryloxy-zimtsäuren

ß-(3-Methoxy-phenoxy)-hydrozimtsäure (XIIIa) 52

HF-Ringschlußversuch mit XIIIa 52

ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-hydrozimtsäure (XIX).... 53

3.4-Dimethoxy-ß-(3'-methoxy-phenoxy)-hydrozimtsäure (XIIIb) 53

Ringschlußversuch mit XIIIb 54

Katalytische Hydrierung von XVb 54

Ringschlußversuche mit XVb-Hydrierungsprodukt 55

7-Methoxy-flavon (XIIa) 55

8-Methoxy-6-methyl-flavon (XVIa) 56

8-Methoxy-6-methyl-flavanon (XX) 57

HF-Ringschlußversuch mit XIX 58

7.3'.4'-Trimethoxy-flavon (XIIb) 59

8.3'-Dimethoxy-4'-benzyloxy-6-methyl-flavon (XVIb) 60

Hydrierungsversuche mit XVIb 61

4'-Hydroxy-8.3'-dimethoxy-6-methyl-flavon (XVII) 61

8.3'-Dimethoxy-4'-acetoxy-6-methyl-flavon (XVIII) 62

Hydrierungsversuch mit XVIII 62

B.) Flavon-3-carbonsäuren und Derivate

1.) Darstellung von Flavon-3-carbonsäuren

ß-(3-Methoxy-phenoxy)-α-carboxy-zimtsäure (XXIIa) 64

3.4-Dimethoxy-ß-(3'-methoxy-phenoxy)-α-carboxy-zimtsäure (XXIIc) 65

ß-(3-Benzyloxy-phenoxy)-α-carboxy-zimtsäure-Natriumsalz (XXIIb-Na-Salz) 67

7-Methoxy-flavon-3-carbonsäure (XXIIIa) 68

Acetanhydrid der 7-Benzyloxy-flavon-3-carbonsäure 69

7.3'.4'-Trimethoxy-flavon-3-carbonsäure (XXIIIc) 69

7-Methoxy-flavon-3-carbonsäure-methylester (XXXa) 70

7-Benzyloxy-flavon-3-carbonsäure-methylester (XXXb) ... 71

2.) Basische Ester und Säureamide der 7-Alkyloxy-flavon-3-carbonsäuren

7-Methoxy-flavon-3-carbonsäure-chlorid (XXIVa) 73

7-Methoxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylester (XXVa) 73

XXVa-Hydrochlorid 74

7-Methoxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylamid (XXVb) 74

XXVb-Hydrobromid 75

7-Benzyloxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylester (XXVIa) 75

7-Hydroxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylester (XXVIIa) 76

7-Carbäthoxy-methoxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylester (XXVIIIa) 77

7-Carboxy-methoxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylester-hydrochlorid (XXIX) 77

7-Benzyloxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylamid (XXVIb) 78

7-Hydroxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylamid (XXVIIb) 79

7-Carbäthoxy-methoxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthyl-amino-äthylamid (XXVIIIb) 79

XXVIIIb-Tartrat 80

3.) Hydrierungsprodukte von 7-Alkoxy-flavon-3-carbonsäure-methylestern

7-Methoxy-flavanon-3-carbonsäure-methylester-(trans-2.3) (XXXI) 81

4-Hydroxy-7-methoxy-flavan-3-carbonsäure-methylester (XXXIIa) 84

7-Methoxy-Δ^3-flaven-3-carbonsäure-methylester (XXXIIIa) 86

7-Methoxy-flavan-3-carbonsäure-methylester-(cis-2.3) (XXXIV) 87

7-Methoxy-flavan-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylamid-(cis-2.3) (XXXV) 88

4-Hydroxy-7-benzyloxy-flavan-3-carbonsäure-methylester (XXXIIb) 89

7-Benzyloxy-Δ^3-flaven-3-carbonsäure-methylester (XXXIIIb) 90

Literaturverzeichnis 92

Lebenslauf 96

Zusammenfassung

ß-Phenoxy-crotonsäuren lassen sich zu ß-Phenoxy-buttersäuren hydrieren, die in Fluorwasserstoff zu Chromanonen ringgeschlossen werden können, welche, wie das 8-Methoxy-2.6-dimethyl-chromanon, nicht direkt aus Crotonsäure und Phenol hergestellt werden können.

ß-Phenoxy-zimtsäuren lassen sich zu ß-Phenoxy-dihydrozimtsäuren hydrieren.

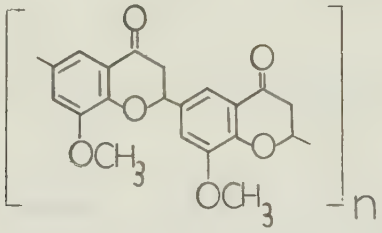
Eine allgemeine Darstellungsmethode für Flavon-3-carbonsäuren wurde ausgearbeitet, welche darauf beruht, daß Phenole sich mit den p-Methoxy-benzol-sulfonsäureestern der Enolformen von Benzoylmalonestern alkylieren lassen. Die Alkylierungsprodukte ließen sich verseifen, und die entstandenen Dicarbonsäuren wurden durch Ringschluß in Flavon-3-carbonsäuren übergeführt. Für diese, bisher unbekannte Verbindungsklasse scheint eine biologische Entstehungsmöglichkeit nicht ausgeschlossen.

Von 7-Alkoxy-flavon-3-carbonsäuren können Säurechloride hergestellt werden, welche mit ß-Diäthylamino-äthanol oder ß-Diäthylamino-äthylamin zu basischen Estern oder Säureamiden umsetzbar sind.

Die überraschend gut verlaufende Hydrierung von 7-Alkoxy-flavon-3-carbonsäure-methylestern gestattete die Herstellung von XXXI, XXXII, XXXIII und XXXIV.

A) Substituierte ß-Phenoxy-acrylsäuren

Durch Kondensation von 2-Hydroxy-3-methoxy-5-formyl-acetophenon erhielt A. R u s s e l [1] ein polymeres Produkt, dem er folgende Struktur



zuschrieb, und das in seinem chemischen und physikalischen Verhalten sehr dem Gymnospermen-Lignin ähnelte. Obige Modellverbindung sollte sich bis zu einem gewissen Grade schrittweise herstellen lassen, indem das in der 4-Stellung substituierte Guajakol mit 3-Methoxy-4-benzyloxy-zimtsäure zu dem in 6-Stellung substituierten 8.3'-Dimethoxy-4'-benzyloxy-flavanon umgesetzt und das entbenzylierte Flavanon erneut der Umsetzung mit 3-Methoxy-4-benzyloxy-zimtsäure unterworfen wird. Dieser Prozeß könnte nach erneuter Abspaltung der Benzyl-Schutzgruppe fortgesetzt werden.

Flavanone aus Phenol und Zimtsäure sind von N. H a s e b e [2] in Polyphosphorsäure hergestellt worden. Für die eigenen Versuche bot sich die von O. D a n n, G. V o l z und O. H u b e r [3] mit gutem Erfolg auf die Synthese von Chromanonen angewandte Methode der Umsetzung von Phenol- und Säurekomponente in wasserfreier Flußsäure an.

1.) Reaktionen von 2-Methoxy-4-methyl-phenol mit Crotonsäure und ß-Chlor-crotonsäure. (Formelschema 1)

Als Startsubstanz für den Kettenanfang wurde das in der 4-Stellung methylierte Guajakol, das 2-Methoxy-4-methyl-phenol gewählt. Im Vorversuch konnte durch Umsetzung von 2-Methoxy-4-methyl-phenol mit Crotonsäure und ß-Chlor-crotonsäure in wasserfreier Flußsäure und anschließender Behandlung der Reaktionsprodukte in 1,5 proz. Natronlauge [4] weder die Chromanon- noch die Chromonverbindung erhalten werden. Nach O. Dann und G. Illing [5] werden unter den genannten Bedingungen nur dann Chromone oder Chromanone gebildet, wenn die freie o-Stellung zur phenolischen HO-Gruppe die reaktionsfähigste Stelle im Benzolkern ist. Nachdem A. Ballio und L. Almirante [7] bei der Fries'schen Verschiebung mit dem 2-Methoxy-4-methyl-phenylacetat die äußerst seltene Acylierung in m-Stellung zur HO-Gruppe festgestellt haben, die zu 8 % neben der mit 24 % beobachteten o-Acylierung erfolgte, scheint es nicht ausgeschlossen, daß im vorliegenden Fall die Acylgruppe weitgehend die m-Stellung zur HO-Gruppe besetzt hat, zumal das Reaktionsprodukt eine positive $FeCl_3$-Reaktion zeigte. Abweichungen von der bei vielen Phenolen mit einer m-ständigen Methylgruppe beobachteten, in o-Stellung und nicht in p-Stellung erfolgenden Acylierung [49, 3, 50], die auf eine blockierende Wirkung der Methylgruppe auf ihre o-Stellung schließen ließ, haben Kindler [50] und Frank [6] festgestellt. Nach Kindler wurde das 3.5-Dimethyl-phenol mit Bortrifluorid in p-Stellung zur HO-Gruppe acyliert und Frank erhielt bei der Umsetzung von Orcin mit Crotonsäure bzw. ß-Chlor-crotonsäure in Flußsäure nicht 5-Hydroxy-2.7-dimethyl-chromanon bzw. 5-Hydroxy-2.7-dimethyl-chromon, sondern 7-Hydroxy-2.5-dimethyl-chromanon bzw. 7-Hydroxy-2.5-dimethyl-chromon. Die mangelnde Reaktionsfähigkeit des 2-Methoxy-4-methyl-phenols in der o-Stellung zur HO-Gruppe sollte kein Hindernis für

FORMELSCHEMA 1

den intramolekularen Ringschluß darstellen. Durch Kochen von ß-Chlor-crotonsäure-methylester mit 2-Methoxy-4-methyl-phenol in Aceton mit wasserfreiem Kaliumcarbonat gewann man nach L. Claisen [9] den ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-crotonsäure-methylester (I). Durch den in Acetylchlorid mit einer Spur Perchlorsäure durchgeführten Gottesmann-Ringschluß [8] konnte aus ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-crotonsäure (II) 8-Methoxy-2.6-dimethyl-chromon (III) in über 60 proz. Ausbeute gewonnen werden. Bei dessen Reduktion mit $LiAlH_4$ in trockenem THF bei -80° [10] war nach 11-stündiger Reaktionszeit einerseits noch immer Ausgangsmaterial vorhanden, während andererseits die Reduktion teilweise bis zur 4-Hydroxy-chroman-Verbindung fortgeschritten war, so daß nur 31 % reines 8-Methoxy-2.6-dimethyl-chromanon (V) isoliert werden konnten. Ein Ausweg erschloß sich durch die über alle Erwartung gut verlaufende katalytische Hydrierung der ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-crotonsäure (II) mit $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator [12] in Methanol, die in rund 65 proz. Ausbeute ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-buttersäure (IV) lieferte. Durch Ringschluß in wasserfreier Flußsäure konnte daraus nach H.A. Offe und W. Barkow [11] V in 83 proz. Ausbeute erhalten werden. Den Hydrierungen mit II waren Hydrierungsversuche mit dem Methylester (I) vorangegangen, die jedoch kein annähernd so günstiges Ergebnis erbrachten.

2.) Darstellung von Phenylpropiolsäuren. (Formelschema 2)

Phenylpropiolsäuren lassen sich in bekannter Weise durch Abspaltung von Bromwasserstoff aus α.ß-Dibromphenylpropionsäuren [13] oder α-Brom-zimtsäuren [14] gewinnen. In einem kürzlich veröffentlichten, neuartigen Verfahren zur Gewinnung von Acetylencarbonsäuren stellten I. Flemming und I. Harley-Mason [15] aus

p-Brom-benzolsulfonsäurechlorid und Benzoylmalonsäure-diäthyl-ester mit Natriumäthylat in Äthanol den Enolester her. Bei der Verseifung des Enolesters in einer Dioxanlösung mit einem berechneten Gehalt an Natronlauge erfolgt sehr rasch die Decarboxylierung des Sulfonsäureesters der Benzoylmalonsäure, anschließend wird das Arylsulfonat-Anion abgelöst, wobei die Dreifachbindung entsteht.

Bei den eigenen Versuchen wurde als Sulfonsäurekomponente die p-Toluolsulfonsäure eingesetzt. Die Darstellung der Enolester mit Natriumäthylat in Äthanol lieferte nur geringe Ausbeuten. Wesentlich besser ließ sich vor allem der p-Toluolsulfonsäureester des Benzoylmalonsäure-diäthylesters darstellen, als die Umsetzung analog der Esterbildung aus Sulfonsäure-chlorid und aliphatischen Alkoholen [16] in Pyridin, besser noch in Triäthylamin, vorgenommen wurde. Der p-Toluolsulfonsäureester des Benzoylmalonsäure-diäthylesters konnte bei der Umsetzung in der anderthalbfach molaren Menge Triäthylamin in rund 70 proz. Ausbeute gewonnen werden. Größere Mengen an Triäthylamin oder auch Zusatz von Pyridin waren zur Darstellung der Enolester der kristallinen, substituierten Benzoylmalonsäure-diäthyl-ester VIb und VIc notwendig.

Das Tosylatanion wird weniger gut abgelöst als das p-Brom-benzolsulfonatanion, da ihm der elektronenabziehende Substituent fehlt. Dennoch konnten die substituierten Enolester VIIb und VIIc in alkalischer Dioxanlösung direkt in 70 bis 80 proz. Ausbeute in die substituierten Phenylpropiolsäuren VIIIb und VIIIc überführt werden. Bei dem Ansatz zur Gewinnung der Phenylpropiolsäure (VIIIa) schied sich dagegen das Natriumsalz des p-Toluolsulfonsäureesters der Benzoylmalonsäure ab. Dieses lieferte schließlich beim halbstündigen Erwärmen seiner wäßrigen Lösung VIIIa in 80 proz. Ausbeute.

FORMELSCHEMA 2

	R	R'	R''
a:	H	H	CH_3
b:	OCH_3	OCH_3	CH_3
c:	OCH_3	$OCH_2C_6H_5$	CH_3
d:	H	H	OCH_3
e:	OCH_3	OCH_3	OCH_3

FORMELSCHEMA 3

	Xa 84%	Xb 92%	—
	XIVa 93%	—	XIVb 84%

3.) Anlagerung von Phenolen an Phenylpropiolsäure-methylester zu ß-Aryloxy-zimtsäuren.

(Formelschema 3)

O. Dann und G. Illing [5] stellten die ß-Aryloxy-zimtsäure-methylester nach dem von S. Ruhemann [17] und E. Gottesmann [8] zur Darstellung von ß-Aryloxy-acrylsäureestern vorgezeichneten Verfahren durch Vereinigung äquivalenter Mengen von Na-Phenolat und Phenylpropiolsäure-methylester her. Bei den eigenen Versuchen erwies es sich als vorteilhaft, katalytische Mengen, etwa 0,1 Äquivalente, Natrium [18] einzusetzen. Die Aufarbeitung der Ansätze war erleichtert, und die ß-Aryloxy-zimtsäure-methylester Xa, XIVa, Xb und XIVb konnten in guter Ausbeute erhalten werden.

4.) Reaktionen der ß-Aryloxy-zimtsäuren.

(Formelschema 4)

Der bei der Darstellung von 8-Methoxy-2.6-dimethyl-chromanon-(4) erprobte Ringschluß in Flußsäure sollte aus den ebenfalls herstellbaren ß-Aryloxy-hydrozimtsäuren Flavanonverbindungen liefern. Die verschieden substituierten ß-Phenoxy-zimtsäuren XIa, XVa und XIb wurden bei der gut überwachten katalytischen Hydrierung mit $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator in Methanol in vernünftiger Ausbeute in die entsprechenden, kristallinen ß-Phenoxy-hydrozimtsäuren XIIIa, XIX und XIIIb übergeführt. Lediglich von der 3-Methoxy-4-benzyloxy-ß-(2'-methoxy-4'-methyl-phenoxy)-zimtsäure (XVb) konnte nur ein uneinheitliches, öliges Hydrierungsprodukt erhalten werden.

Überraschenderweise fielen bei den mit XIIIa und XIX bei 65° mit einer Reaktionszeit von etwa 4 Stdn. durchgeführten Ringschlußversuchen in Flußsäure nicht die erwarteten Flavanone an. Die uneinheit-

FORMELSCHEMA 4

lichen Reaktionsprodukte schienen vornehmlich höhermolekularer Natur zu sein. Dagegen lieferte der G o t t e s m a n n - Ringschluß mit XIX in allerdings sehr bescheidener Ausbeute 8-Methoxy-6-methyl-flavanon (XX). Dabei mußte der Ansatz rasch aufgearbeitet werden, da andernfalls nurmehr das durch saure Ätherspaltung entstandene Chalkon isoliert wurde. Bei den Kondensationen mit den substituierten ß-Aryloxy-hydrozimtsäuren XIIIb und XVb-Hydrierungsprodukt in Acetylchlorid mit Perchlorsäure wurden hingegen keine Flavanone erhalten. Es fielen nur Schmieren an, die bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung sehr viele Flecken zeigten. Aus dem Vergleich dieser DC-Chromatogramme mit denen des 8-Methoxy-6-methyl-chromanons (V) und des 8-Methoxy-6-methyl-flavanons (XX) konnte kein Hinweis auf gebildete Flavanon-Verbindungen entnommen werden.

Zur Überprüfung der Möglichkeit, durch Hydrierung des 8.3'-Dimethoxy-4'-benzyloxy-6-methyl-flavons (XVIb) zum entsprechenden Flavanon zu gelangen, wurde XVb in Acetylchlorid mit einer Spur Perchlorsäure ringgeschlossen. XVIb fiel erwartungsgemäß in ähnlich guter Ausbeute wie die Flavone XIIa, XIIb und XVIa an. Gegenüber Hydrierungsversuchen erwies sich XVIb jedoch als sehr reaktionsträge. Beim Reduktionsversuch mit $LiAlH_4$ in THF bei -80° veränderte sich das Ausgangsprodukt ebensowenig wie bei der $NaBH_4$-Reduktion [19] in THF bei 20°. Beim Reduktionsversuch mit $LiAlH_4$ in THF bei höherer Temperatur wurde der Ring gespalten. Die Hydrierung mit $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator [12] in Aceton bzw. Methanol sowie mit PtO_2 in Eisessig spaltete jeweils nur den Benzyläther und man isolierte XVII. XVII wurde ebenfalls in guter Ausbeute durch Spaltung des Benzyläthers mit Bromwasserstoff in Eisessig gewonnen. Mit Essigsäureanhydrid in Eisessig wurde XVII zum 8.3'-Dimethoxy-4'-acetoxy-6-methyl-flavon (XVIII) umgesetzt. XVIII wurde 10 Tage mit $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator in Methanol bei 200 atü hydriert.

Das Dünnschichtchromatogramm in Benzol / Aceton, 10 + 1, zeigte im wesentlichen drei Flecken, nämlich Ausgangsmaterial mit R_F 0,16, einen Fleck mit R_F 0,36, vermutlich Flavanonprodukt, und einen Fleck mit R_F 0,11, vermutlich Flavanolprodukt. Als das aus diesem Ansatz isolierte Rohprodukt mit Chromsäure in Pyridin [20] oxydiert wurde, war im rohen Oxydationsprodukt dünnschichtchromatographisch der für die Flavanolverbindung angenommene Fleck verschwunden, während sich der für die Flavanonverbindung angenommene Fleck vergrößert hatte. Das IR-Spektrum des rohen Oxydationsproduktes zeigte allerdings keine ausgeprägte Ketobande bei 5,9 μ.

5.) Zusammengefaßte Erfahrungen bei den Reaktionen mit substituierten ß-Phenoxy-acrylsäuren:

a) Die ungesättigten Aryloxy-acrylsäuren lassen sich in jedem Fall unter den Bedingungen des Gottesmann-Ringschlusses zu Chromonen oder Flavonen umsetzen.

b) Von den ß-Aryloxy-hydrozimtsäuren ließ sich die ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-hydrozimtsäure (XIX) unter den Bedingungen des Gottesmann-Ringschlusses in bescheidener Ausbeute zum Flavanon umsetzen, nicht jedoch die substituierten ß-Aryloxy-hydrozimtsäuren XIIIb und das Hydrierungsprodukt von XVb.

c) Der Ringschluß in Flußsäure wurde bei den ungesättigten, substituierten ß-Aryloxy-acrylsäuren nicht probiert. Die ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-buttersäure IV wurde glatt ringgeschlossen. Die ß-Aryloxy-hydrozimtsäuren XIIIa, XIIIb, XIX und XVb - Hydrierungsprodukt hingegen lieferten keine Flavanone. Es erhebt sich die Frage, ob Flavanone wie XX in Flußsäure unter den angewandten Bedingungen bei 0 - 65° überhaupt beständig sind. Sofern dies nicht der Fall ist, wären Ringschlußversuche bis -80° untersuchenswert.

d) Die katalytische Hydrierung von ß-Aryloxy-crotonsäuren und ß-Aryloxy-zimtsäuren mit $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator in Methanol ist möglich. Die Hydrierung ist nach Aufnahme der berechneten Menge Wasserstoff abzubrechen. Die bei der katalytischen Hydrierung von XVb entstehende freie, phenolische Hydroxygruppe in 4'-Stellung verhindert die Entstehung eines einheitlichen Hydrierungsproduktes.

B) Flavon-3-carbonsäuren und Derivate.

Nachdem sich der Weg für die Darstellung schwer zugänglicher Flavanone sowohl über die ß-Aryloxy-hydrozimtsäuren als auch über die entsprechenden Flavone als nicht gangbar erwiesen hatte, bestand noch die Hoffnung, daß man durch Umsetzung der Benzoylmalonester-Tosylate mit Phenolen zu Alkylierungsprodukten gelangte, deren Verseifungsprodukte sich ringschließen ließen. Die resultierenden, in 3-Stellung substituierten Flavone, sollten Hydrierungsreaktionen durchaus zugänglich sein. Auf dieser angedeuteten Route gelangte man zu den Flavon-3-carbonsäuren, einer neuen Substanzklasse, die alsbald die Aufmerksamkeit ganz auf sich lenkte.

Einer Hypothese von H.J. Birch [22] zufolge soll sich das Flavangerüst in der Natur aus einer C_6-Einheit und einem C_6C_3-Körper aufbauen. Die C_6-Einheit soll durch Kopf-Schwanz-Addition von 3 Acetat-Einheiten gebildet werden, während der C_6C_3-Körper aus Glukose über mehrere Stufen, von denen als wichtigste die Shikimisäure, die Prephensäure und die Phenylbrenztraubensäure genannt seien, aufgebaut werden soll. Durch Fütterungsversuche mit ^{14}C-markiertem Acetat am Rotkohlkeimling konnte inzwischen von H. Grisebach [23] der Nachweis zur Entstehung der C_6-Einheit aus 3 Acetat-Einheiten erbracht werden. Fütterungsversuche mit 2-^{14}-C-markiertem Phenylalanin am Buchweizen von T.A. Geismann und T. Swain [24] sowie Fütterungsversuche mit verschiedenen C_6C_3-Körpern an Weizen und Sonnenblume von H. Reznik [25] zeigten den Einbau der C_6C_3-Einheit in das Flavangerüst auf. G. Eberhardt und W.J. Schubert [26] gelang schließlich der Nachweis, daß die Shikimisäure in die Phenylpropan-Einheit des Lignins eingebaut wird. Keine gesicherten Vorstellungen bestehen dagegen bisher darüber, in welcher Weise die beiden Grundkörper miteinander verknüpft werden. Chemisch ließe sich diese Aufgabe durch

Acylierung mit gemischten Säureanhydriden und Ringschluß des gebildeten Chalcons zum Flavanon lösen.

Die Bildung von Protocatechusäure aus Dehydroshikimisäure wurde von E.L. T a t u m und Mitarbeitern [46] bei Neurospora crassa und von K. Y a n o und K. A r m i a [46] bei Pseudomonas ovalis beobachtet. Die Bildung von Protocatechusäure aus Shikimisäure konnten H. I s h i h a v a und T. O k i [46] bei Bacillus cereus nachweisen. Obige Tatsache läßt folgende Spekulation nicht abwegig erscheinen: Durch einen Homologen der Benzoesäure in Form seiner CoA-Verbindung könnte, entsprechend den Schritten bei der Fettsäuresynthese, die Acylierung von Malonyl-CoA vorgenommen werden. Es entstünde dann eine Verbindung, die dem Benzoylmalonester entspräche. Die Enolform dieser Verbindung könnte in Gestalt des Phosphorsäureesters ein wirksames Alkylierungsäquivalent für die phenolische C_6-Einheit darstellen. Durch acylierenden Ringschluß könnten dann Flavon-3-carbonsäuren entstehen, deren Existenz nicht ausgeschlossen erscheint, selbst wenn bislang noch kein Vertreter dieser Substanzklasse in der Natur gefunden worden ist.

Als bisher einzige Flavon-3-carbonsäurederivate fanden sich 1965 die Äthylester der 5.6.7.8-Tetrafluor-flavon-3-carbonsäure und der 5.6.7.8.2'.3'.4'.5'.6'-Nonafluor-flavon-3-carbonsäure beschrieben, welche nach N.N. V o r o z h t s o v Jr. und Mitarbeitern [21] in über 90 proz. Ausbeute durch Umsetzung von Pentafluor-benzoylchlorid mit dem Mg-Salz der entsprechenden Benzoylessigsäure-äthylester und nachfolgender Säurebehandlung der Acylierungsprodukte entstehen sollen; auf analoge Weise soll der 5.6.7.8-Tetrafluor-2-methyl-chromon-3-carbonsäureester entstehen.

Vorher hatten M.S. N e w m a n und I.L. F e r r a r i [27] das 3-Chlor-flavon mit CuCN in N-Methylpyrrolidon zum Flavon-3-carbonsäure-nitril umgesetzt, das in heißem Eisessig die Cyanidgruppe

abspaltete und Flavon lieferte. Das 3-Chlor-flavon war in einer Einschritt-Umwandlung bei der Umsetzung von 3.4-Dichlor-cumarin mit Phenylmagnesiumbromid in 70 proz. Ausbeute entstanden. F. Eiden und H. Haberland [28] stellten das Flavon-3-carbonsäure-nitril durch Erhitzen von 3-Benzoylchromon mit Hydroxylamin-hydrochlorid in einer Mischung von Pyridin, Äthanol und Essigsäureanhydrid in 50 proz. Ausbeute her. Verseifungsversuche mit dem Nitril waren nicht angegeben.

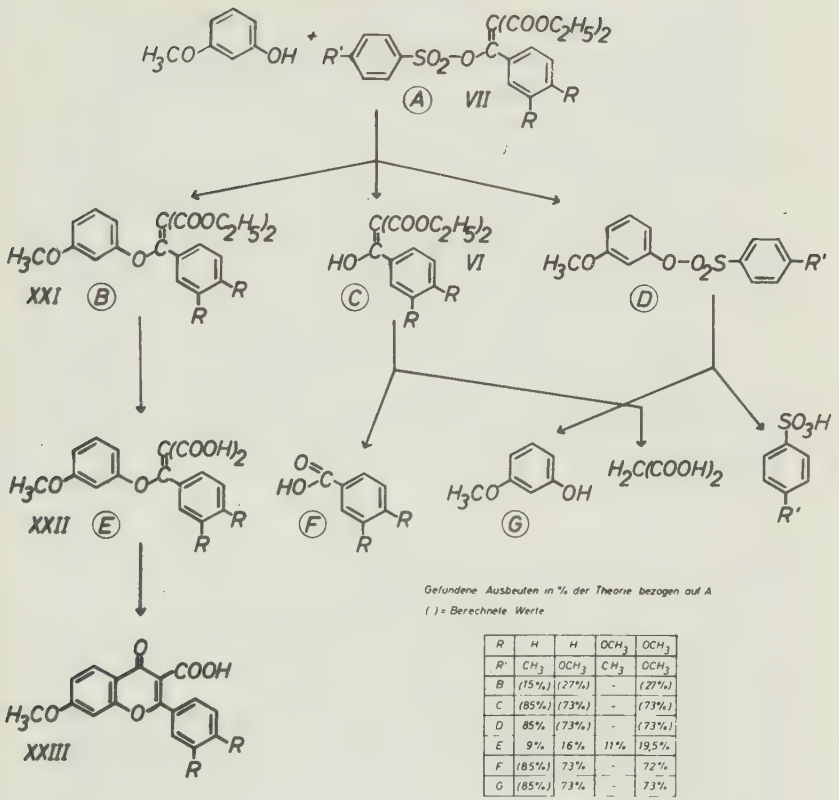
1.) Darstellung von Flavon-3-carbonsäuren.

(Formelschema 5)

Das eigene, nachstehend beschriebene Verfahren zur Darstellung der Flavon-3-carbonsäuren bedient sich folgender Schritte: 1) Herstellung von ß-Aryloxy-α-carboxy-zimtsäuren durch Alkylierung von Phenolen mit Sulfonestern von Benzoylmalonsäureester und 2) Gottesmann-Ringschluß der ß-Aryloxy-α-carboxy-zimtsäuren. Die guten Alkylierungseigenschaften der Tosylate verschiedener Alkohole lassen sich zur Verätherung von Phenolen heranziehen. [29,30]. Fraglich war, inwieweit sich auch die Tosylate der Benzoylmalonester zur Alkylierung von Phenolen einsetzen ließen.

Die Reaktionen wurden nach der, bei den Alkylierungen mit ß-Chlor-crotonsäure bewährten, auf L. Claisen [9] zurückgehenden Methode, in Aceton mit entwässertem Kaliumcarbonat durchgeführt. Leider konnten die ß-Aryloxy-α-carbäthoxy-zimtsäureester XXIa XXIb und das Alkylierungsprodukt XXIc nur in bescheidener Ausbeute erhalten werden. Als Hauptreaktionsprodukt fiel bei der Darstellung von XXIa der p-Toluolsulfonester des Resorcinmonomethyläthers in rund 85 proz. Ausbeute an. Gleichzeitig wurde sehr viel rückgebil-

FORMELSCHEMA 5



Gefundene Ausbeuten in % der Theorie bezogen auf A

( ) = Berechnete Werte

R	H	H	OCH_3	OCH_3
R'	CH_3	OCH_3	CH_3	OCH_3
B	(15%)	(27%)	-	(27%)
C	(85%)	(73%)	-	(73%)
D	85%	(73%)	-	(73%)
E	9%	16%	11%	19,5%
F	(85%)	73%	-	72%
G	(85%)	73%	-	73%

deter Benzoylmalonsäurediäthylester (VIa) beobachtet. Dieses Ergebnis machte deutlich, daß die Hauptreaktion eine Umesterungsreaktion war, während die erhoffte Alkylierung nur als Nebenreaktion ablief. Da die Reindarstellung der Alkylierungsprodukte XXIa , XXIb und XXIc zu große Schwierigkeiten erwarten ließ, wurden jeweils die Reaktionsgemische verseift. Dabei entstanden, wie in Formelschema 5 zu sehen ist, einerseits als wasserunlösliche Verbindungen die Dicarbonsäuren, sowie Benzoesäure bzw. Veratrumsäure und Resorcinmonomethyläther bzw. Resorcinmonobenzyläther, andererseits als wasserlösliche Verbindungen die Sulfonsäuren und Malonsäure. Die Dicarbonsäuren XXIIa und XXIIc konnten auf Grund ihrer stärker sauren Eigenschaften von den Phenolen und der Benzoesäure bzw. Veratrumsäure weitgehend rein abgetrennt werden. Die ß-(3-Benzyloxy-phenoxy)-α-carboxy-zimtsäure (XXIIb) fiel in Form des schwerlöslichen Natriumsalzes an.

Mit den Estern der p-Nitro-benzolsulfonsäure werden wegen des stark elektronenabziehenden Substituenten die Alkylierungsgeschwindigkeiten im Vergleich zu den Tosylaten erheblich gesteigert. Die Hoffnung, durch Einsatz der p-Nitro-benzolsulfonester des Benzoylmalonesters die Alkylierungsausbeuten erhöhen zu können, erfüllte sich nicht. Es wurde damit kein Alkylierungsprodukt erhalten. Demgegenüber wurde mit dem p-Methoxy-benzol-sulfonester, wie bei XXIIc geschildert, die Ausbeute an Alkylierungsprodukt nahezu verdoppelt. Durch Alkylierungsversuche in anderen Reaktionsmedien : Kaliumcarbonat / Acetonitril, Kaliumcarbonat / Benzol, äquimolare Mengen Kaliumcarbonat / Aceton, Kaliumcarbonat / Dimethylformamid, Calciumcarbonat / Dimethylsulfoxid, Natriumbicarbonat / Acetonitril, Natriumalkoholat / Äthanol, konnte keine Erhöhung der Alkylierungsausbeute erreicht werden.

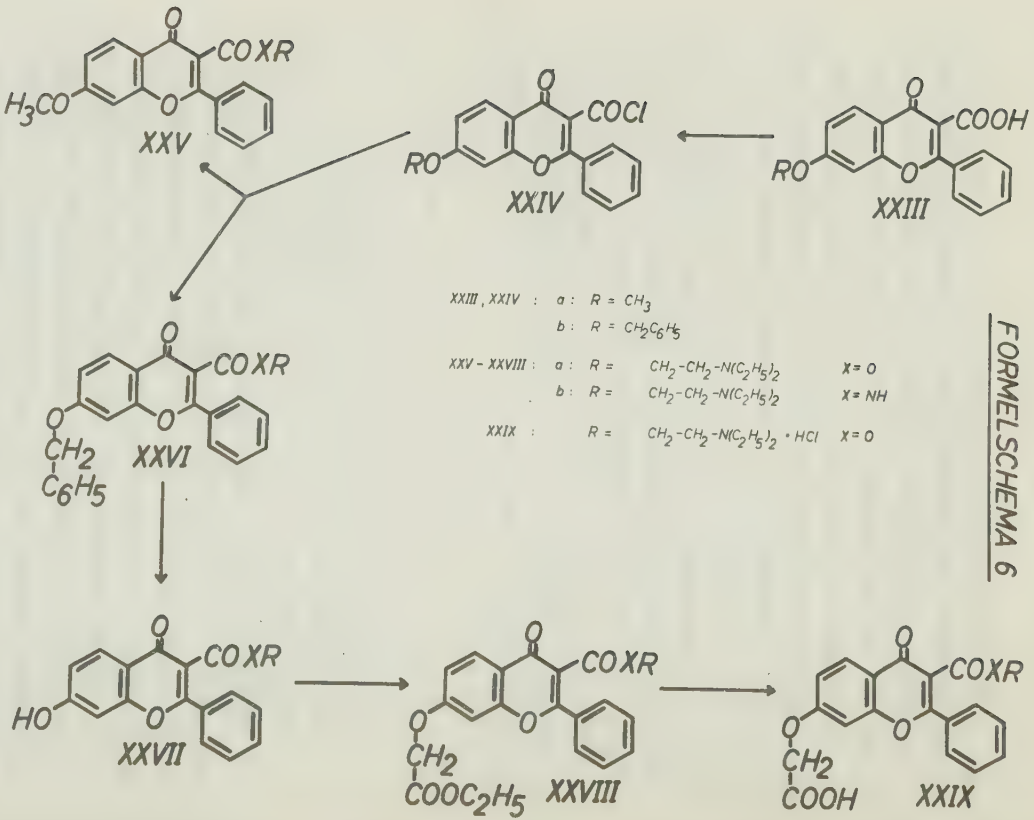
Die Dicarbonsäuren XXIIa und XXIIc wurden durch den glatt

verlaufenden Ringschluß zu den entsprechenden Flavonverbindungen XXIIIa und XXIIIc identifiziert, der in Acetylchlorid mit etwas Perchlorsäure im Eisbad vorgenommen wurde. XXIIIa und XXIIIc wurden durch C- und H-Analyse, Titration und durch Decarboxylierung zu 7-Methoxy-flavon (XIIa) und 7.3'.4'-Trimethoxy-flavon (XIIb) charakterisiert. XXIIb konnte zum Ringschluß in Form des Natriumsalzes eingesetzt werden. Das dabei erhaltene Produkt wurde zunächst als 7-Benzyloxy-flavon-3-carbonsäure (XXIIIb) zur Analyse gegeben. Der gefundene, von der Theorie erheblich abweichende Kohlenstoffgehalt ließ starke Zweifel an der Richtigkeit der angenommenen Struktur aufkommen. Tatsächlich deckten sich der gefundene C- und H-Gehalt mit dem für das gemischte Säureanhydrid aus XXIIIb und Essigsäure errechneten C- und H-Gehalt. Die Entstehung des Anhydrids in dem gewählten Reaktionsmedium ist durchaus verständlich.

2.) Basische Ester und Amide der Flavon-3-carbonsäuren.

(Formelschema 6)

Die Formeln des Esters der Flavon-3-carbonsäuren mit ß-Diäthylamino-äthanol und des Amids mit ß-Diäthylamino-äthylamin zeigen eine gewisse Ähnlichkeit einerseits mit dem 3-(ß-Diäthylamino-äthyl)-4-methyl-7-carbäthoxy-methoxy-2-oxo-(1.2-chromen)-hydrochlorid und andererseits mit dem 7-Carbäthoxy-methoxy-flavon, welche eine gute coronardilatorische Wirkung aufweisen [31, 32, 45]. Deshalb wurden sowohl von der 7-Carbäthoxy-methoxy-flavon-3-carbonsäure als auch von der 7-Methoxy-flavon-3-carbonsäure die Ester mit ß-Diäthylamino-äthanol und die Amide mit ß-Diäthylamino-äthylamin hergestellt. Zur Darstellung der Ester wurden die Säurechloride von XXIIIa und XXIIIb mit ß-Diäthylamino-äthanol in Benzol [33]



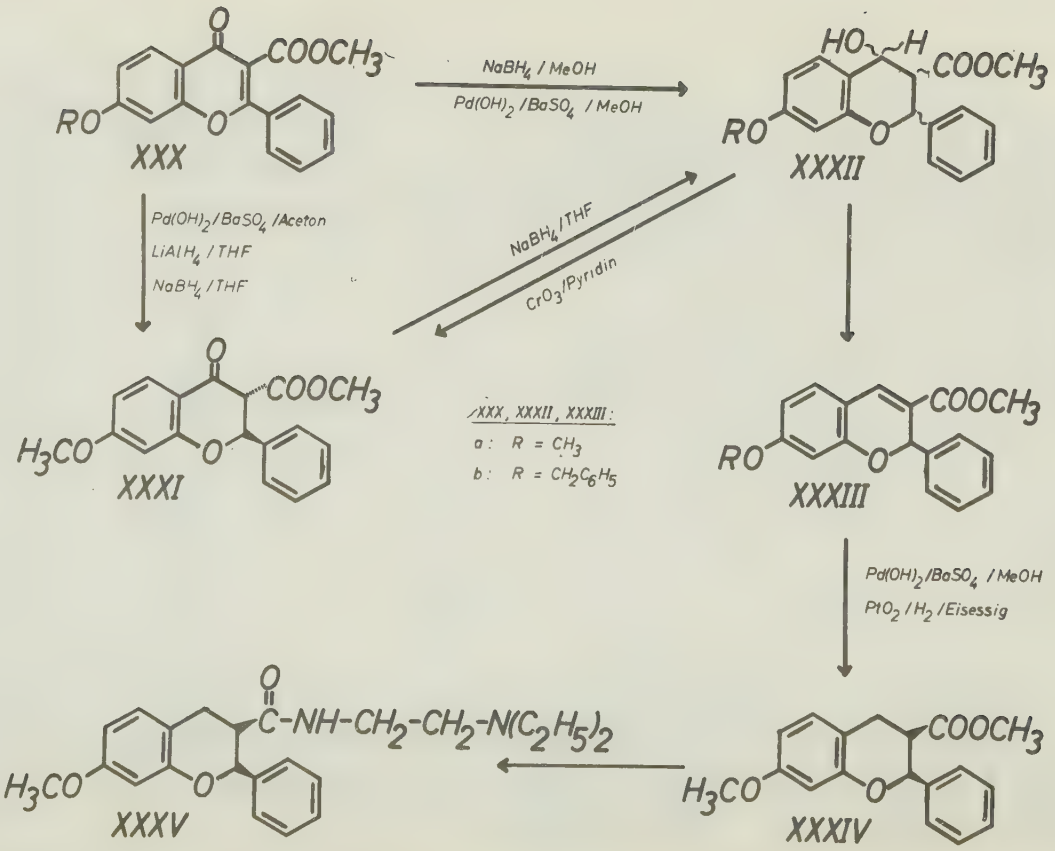
FORMELSCHEMA 6

umgesetzt. Für die Herstellung der Säureamide wurde das mit Benzol verdünnte ß-Diäthylamino-äthylamin in die benzolische Lösung des Säurechlorids eingetropft. Die Säurechloride stellte man sich jeweils frisch durch Kochen der Säuren in gereinigtem Thionylchlorid [34] her. Die Benzyläther XXVIa und XXVIb ließen sich erwartungsgemäß mit $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator in Methanol hydrierend spalten zu den 7-Hydroxy-flavon-Verbindungen XXVIIa und XXVIIb. Daraus wurden durch Alkylieren mit Brom-essigsäureäthylester in Aceton mit wasserfreiem Kaliumcarbonat in guter Ausbeute XXVIIIa als Öl und XXVIIIb in kristalliner Form hergestellt. XXVa konnte in das gut kristallisierende Hydrochlorid, XXVb in das kristalline Hydrobromid überführt werden. XXVIIIb lieferte ein stark hygroskopisches Hydrochlorid, das Tartrat hingegen war wesentlich weniger hygroskopisch; das gut kristallisierende Salz mit 1.5-Naphthalindisulfonsäure zeigte praktisch keine Wasserlöslichkeit. Von XXVIIIa konnte kein kristallines Salz hergestellt werden. Beim Versuch, das Hydrochlorid herzustellen, fiel ein amphoteres Produkt an, dessen wasserfreie Perchlorsäuretitration 7-Carboxy-methoxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylester-hydrochlorid (XXIX) vermuten ließ.

3.) Hydrierungsprodukte der 7-Alkoxy-flavon-3-carbonsäure-methylester.

(Formelschema 7)

Hatten sich die Flavone XVIb und XVIII gegenüber reduzierenden und hydrierenden Reagentien als äußerst reaktionsträge erwiesen, so überraschten die Flavon-3-carbonsäure-methylester (XXXa) und



FORMELSCHEMA 7

(XXXb) durch die Hydrierungsgeschwindigkeit unter den verschiedensten Bedingungen. XXXa wurde mit $LiAlH_4$ in trockenem THF bei -70° innerhalb einer Stde. in über 50 proz. Ausbeute zur entsprechenden Flavanon-Verbindung reduziert. Mit $NaBH_4$ in trockenem THF war nach wenigen Minuten kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden, wobei man 51 % d. Th. XXXI erhielt, und mit $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator in Aceton wurde dasselbe Reaktionsprodukt in 42 proz. Ausbeute erhalten. Bei der Hydrierung von XXXa mit $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator in Methanol fiel der 4-Hydroxy-7-methoxy-flavan-3-carbonsäure-methylester (XXXIIa) in 97 proz. Ausbeute an. Dasselbe Produkt wurde bei der Reduktion von XXXa mit $NaBH_4$ in Methanol innerhalb sehr kurzer Zeit in einer Ausbeute von 52 % d. Th. gewonnen. Ähnlich reaktionsfähig erwies sich der 7-Benzyloxy-flavon-3-carbonsäure-methylester (XXXb). Durch Reduktion mit $NaBH_4$ in Methanol konnte daraus der 4-Hydroxy-7-benzyloxy-flavan-3-carbonsäure-methylester (XXXIIb), begleitet von etwas Flavenprodukt XXXIIIb, in rund 65 proz. Ausbeute dargestellt werden.

Die 4-Hydroxy-flavan-Verbindungen XXXIIa und XXXIIb spalteten beim Kochen mit Methanol/Salzsäure äußerst leicht Wasser ab und es entstanden die Flaven-Verbindungen XXXIIIa in 88 proz. und XXXIIIb in 76 proz. Ausbeute. Der 7-Methoxy-flavan-3-carbonsäure-methylester (XXXIV) wurde gewonnen durch katalytische Hydrierung von XXXIIIa mit $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator in Methanol oder in besserer, rund 60 proz. Ausbeute durch Hydrierung von XXXIIIa mit Platinoxid in Eisessig. Durch 15-stündiges Kochen von XXXIV in ß-Diäthylamino-äthylamin [35] wurden 78,4 % d. Th. 7-Methoxy-flavan-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylamid (XXXV) erhalten. XXXV fiel als nahezu farbloses Öl an, das auf der Zunge anästhesierte.

Aus dem Vergleich der UV-Absorptionsspektren von Flavonverbindung XXXa, Flavanonverbindung XXXI und Flavenverbindung

XXXIIIa :

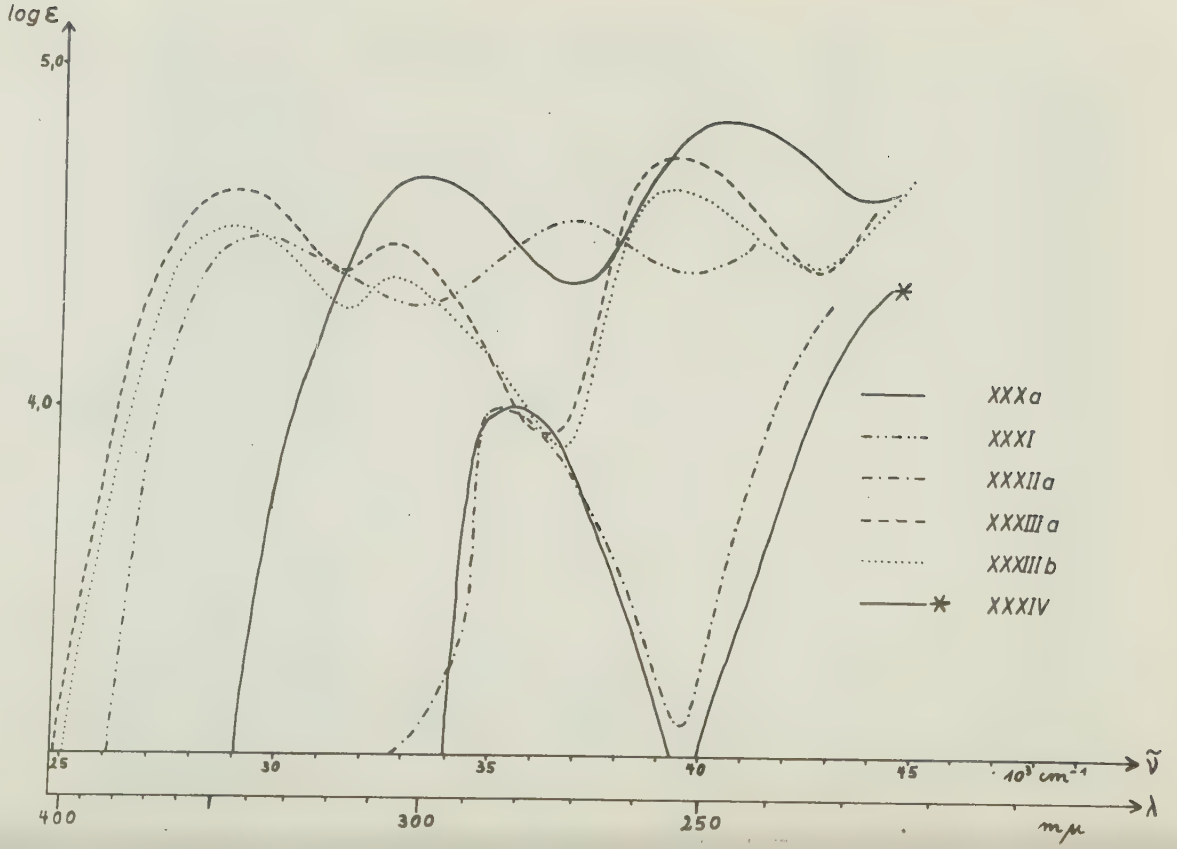
	λ_{max}	ε	λ_{min}	ε	λ_{max}	ε
XXXa	302 mμ	$48,2 \cdot 10^3$	271 mμ	$24 \cdot 10^3$	247 mμ	$73,5 \cdot 10^3$
XXXI	342 mμ	$31,2 \cdot 10^3$	303 mμ	$20,2 \cdot 10^3$	270 mμ	$36 \cdot 10^3$
XXXIIIa	346 mμ	$43,6 \cdot 10^3$	275 mμ	$8,1 \cdot 10^3$	253 mμ	$57 \cdot 10^3$

ließ sich für XXXI in methanolischer Lösung ein starkes Überwiegen der Enolform erkennen.

Das NMR-Spektrum des 7-Methoxy-flavanon-3-carbonsäure-methylesters (XXXI) ergab eine Kopplungskonstante J von rund 12 Hz, welche nach L. M. Jackman [44] charakteristisch für die trans-Stellung der Protonen in 2- und 3-Stellung ist. Die scheinbare trans-Addition bei der katalytischen Hydrierung von XXXa ist nicht mit der Vorstellung in Einklang zu bringen, wonach die Anlagerung von Wasserstoff bei der raschen katalytischen Hydrierung von der Katalysatoroberfläche auf das flächig aufgelagerte Molekül in der Hauptsache cis-ständig erfolgt, wie es für viele Beispiele beschrieben ist [51]. Es dürfte auch bei XXXa die Addition des Wasserstoffs cis-ständig erfolgen. Offenbar wird aber dann in dem schwach basischen Reaktionsmedium die cis-Form von XXXI über die Enolform weitgehend in die energieärmere trans-Form umgelagert. Für den 7-Methoxy-flavan-3-carbonsäure-methylester wurde eine Kopplungskonstante J von rund 4 Hz gemessen, was charakteristisch für die cis-Stellung der Protonen in 2- und 3-Stellung ist. Die leichte Abspaltbarkeit von Wasser bei dem 4-Hydroxy-7-methoxy-flavan-3-carbonsäure-methylester (XXXIIa) und dem 4-Hydroxy-7-benzyloxy-flavan-3-carbonsäure-methylester (XXXIIb)

spricht für eine diaxiale trans-Stellung von HO in 4-Stellung und von H in 3-Stellung. Das NMR-Spektrum von XXXIIa gab keine eindeutige Auskunft über die Stellung der Protonen in 2- und 3-Stellung [+].

+) Die NMR-Spektren wurden von Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Hofmann im Institut für Organische Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg mit dem 60 MHz-Gerät der Japan Elektron Optics Lab. in Chloroform bzw. Pyridin gegen TMS als innerem Standard aufgenommen. Dafür bedanke ich mich bei Herrn Dr. H. Hofmann ganz besonders herzlich.


log ε
5,0
4,0
XXXa
XXXI
XXXIIa
XXXIIIa
XXXIIIb
XXXIV
25
30
35
40
45
10³ cm⁻¹
ν̃
400
300
250
mμ
λ

EXPERIMENTELLER TEIL

Die Elementaranalysen wurden bei A. B e r n h a r d t, Mülheim/Ruhr, bzw. bei Dr. F. und E. P a s c h e r, Bonn, ausgeführt. Zu ihrer Berechnung lag die Atomgewichtstabelle mit dem Wert für C = 12,011 zugrunde. Wenn nichts anderes angegeben, wurden die Analysenproben 24 Stdn. über P_2O_5 i. Vak. getrocknet.

Sämtliche Schmelzpunkte sind unkorrigiert und wurden im Kupferblock nach L i n d s t r ö m ermittelt.

Die Brechungsindices der Flüssigkeiten wurden mit dem LEITZ-Mikro-Refraktometer nach J e l l e y bestimmt.

Die Carbonsäuren wurden in alkoholischer Lösung mit n/10 KOH gegen Phenolphthalein titriert. Sie konnten nach dem Ansäuern der mit Wasser verdünnten Titrationslösung zurückgewonnen werden. Die basischen Ester und Säureamide wurden in wasserfreiem Eisessig gelöst und mit n/10 Perchlorsäurelösung in wasserfreiem Eisessig gegen Naphtholbenzein (E. M E R C K A.G.) titriert. Ihre Hydrochloride und Hydrobromide wurden in wasserfreiem Eisessig titriert, der 6 % Quecksilber-I-Acetat gelöst enthielt.

Unter Ligroin ist das bei 90-100°, unter Petroläther das bei 40-60° siedende Gemisch flüssiger Paraffin-Kohlenwasserstoffe, unter Spiritus 96 proz. Äthanol, mit 1 % Petroläther vergällt, zu verstehen. Als Chloroform diente Chloroform DAB 6, stabilisiert mit 1 % Alkohol, als Kohle Carbo medicinalis DAB 6 (E. M E R C K A.G.) und als Celite benutzte man Celite 503 (J O H N S - M A N V I L L E Intern. Corp., New York). Als $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator verwendete man das Präparat der Fa. D E G U S S A : Bariumsulfat mit 5 % Palladium.

Bei der Dünnschichtchromatographie wurde Kieselgel G nach Stahl (E. MERCK A.G.), bei der Säulenchromatographie neutrales Aluminiumoxid stand. nach Brockmann (E. MERCK A.G.) verwendet. Unter Natrium-Fluoresceinlösung ist 0,04 proz. wäßrige Lösung zu verstehen. Die Angabe der Lösungsmittelmengen bezieht sich auf Raumteile.

Die UV-Absorptionsspektren wurden mit dem ZEISS-Spektralphotometer M 4 Q aufgenommen.

Die IR-Spektren wurden mit einem Infracord-Gerät der PERKIN ELMER - Corp. im hiesigen Institut aufgenommen +).

Alle Verbindungen mit asymmetrischen Kohlenstoffatomen stellen Racemate dar.

Zentrifugiert wurde in einer präparativen STOCK-Zentrifuge, 3000 U/Min.

+) Von Frau Dr. G. Volz, wofür ihr herzlich gedankt sei.

A) Substituierte ß-Phenoxy-acrylsäuren.

1.) Umsetzungen ausgehend vom cis-ß-Chlorcrotonsäure-methylester

cis-ß-Chlorcrotonsäure-methylester [5]

In bekannter Weise wurde die mit 9 g P_2O_5 und 7 ml konz. H_2SO_4 versetzte Lösung von 150 g (1,25 Mol) cis-ß-Chlorcrotonsäure in 400 ml Methanol 12 Stdn. unter Feuchtigkeitsausschluß und Rückfluß zum Sieden erhitzt. In Abwandlung der Vorschrift [5] wurde sodann die Hauptmenge des Methanols bei Normaldruck abdestilliert, nachdem beobachtet worden war, daß beim Eindampfen i. Vak. merkliche Verluste an Ester in Kauf genommen werden mußten. Als das destillierte Methanol mit 0,5 l Eiswasser versetzt wurde, fiel noch eine erhebliche Menge an öligem Ester an. Der Destillationsrückstand wurde in 200 ml Eiswasser gegossen. Die abgeschiedene Esterphase wurde mit dem aus dem Methanol abgeschiedenen Öl vereinigt, die gesamte Estermenge sodann mit Wasser neutral gewaschen und über Calciumchlorid getrocknet. Die Destillation bei 24 mm und 51° erbrachte 138 g (82,5 % d. Th.) gewünschtes Produkt n_D^{20} = 1,463 (Lit. n_D^{20} = 1,4628 [5]).

ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-crotonsäure-methylester (I).

In einem 500 ml Dreihalskolben, versehen mit Tropftrichter, KPG-Rührer und Rückflußkühler mit $CaCl_2$-Rohr, ließ man unter Rühren zu der siedenden Mischung von 13,8 g (0,05 Mol) 2-Methoxy-4-methyl-phenol, 45 g (0,33 Mol) frisch geglühtem Kaliumcarbonat und 280 ml trockenem Aceton 13,4 g (0,05 Mol) cis-ß-Chlor-cro-

tonsäure-methylester, in wenig Methanol gelöst, zutropfen. Nach zehnstündigem Sieden wurde die heiße Lösung von den Salzen abgenutscht, der Nutschenrückstand mit heißem Aceton nachgewaschen. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels wurden 23 g ölbehaftetes, kristallines Rohprodukt vom Schmp. 44-51° erhalten. Beim Digerieren mit wenig Methanol verblieben 12,4 g eines farblosen, kristallinen Produktes vom Schmp. 56-58°. Beim Versetzen der Methanollösung mit wenig Wasser fielen 4,5 g eines gelbstichigen Produktes vom Schmp. 54-57° an, wonach die Gesamtausbeute 71,5 % d. Th. betrug. Nach zweimaligem Kristallisieren aus Methanol / Wasser, 3 + 1 , schmolz eine Analysenprobe von 57,5 - 59°.

1,733 mg Substanz: 4,186 mg CO_2 ; 1,036 mg H_2O.

$C_{13}H_{16}O_4$ (236,26) Ber.: C = 66,09 % H = 6,82 %
Gef.: C = 65,91 % H = 6,69 %

ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-crotonsäure (II).

11,8 g (0,05 Mol) I wurden in 120 ml Spiritus gelöst und die Lösung nach der Zugabe von 60 ml 50 proz. Natronlauge über Nacht geschüttelt. Anderntags wurde im Eisbad mit 2n Salzsäure bis p_H 1 angesäuert. Zur Lösung ausgefallenen Kochsalzes wurde mit etwa 0,2 l Wasser verdünnt. Abgenutscht, gewaschen und getrocknet wurden 9,9 g (89 % d. Th.) farblose, kristalline Säure vom Schmp. 162-165°, unter CO_2-Entwicklung, erhalten.

8-Methoxy-2.6-dimethyl-chromon-(4) III.

11,1 g (0,05 Mol) II wurden in einem 200 ml Erlenmeyerkolben mit 120 ml Acetylchlorid übergossen und der Mischung langsam 130 Tropfen 70 proz. Perchlorsäure unter Umschütteln zugesetzt. Man erhielt eine gelbgefärbte, klare Lösung, aus der sich nach halbstündigem Stehen reichlich grüngelbe Kristalle abschieden. Nach 3-4 Stdn. wurde die Mutterlauge abdekantiert und solange mit etwa 0,5 l Petroläther versetzt, wie sich noch feinkristallines Produkt abschied. Die Kristalle wurden vereinigt und nach dem Zerkleinern in einer Reibschale zur Zerlegung des Oxoniumsalzes mit soviel gesättigter Natriumbicarbonatlösung angerieben, bis die Reaktion alkalisch war. Die angefallenen Kristallnadeln wurden auf einer Nutsche von der Mutterlauge befreit und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen an der Luft wurden 8,2 g (80,5 % d.Th.) Rohprodukt vom Schmp. 106-110° erhalten. Nach dem Umlösen aus Cyclohexan wurden 6,8 g (66,6 % d.Th.) farblose Kristallrhomben vom Schmp. 109-111° erhalten. Nach abermaligem Kristallisieren aus Cyclohexan schmolz eine Analysenprobe von 110,5 - 112°.

1,466 mg Substanz: 3,793 mg CO_2 ; 0,768 mg H_2O.

$C_{12}H_{12}O_3$ (204,22) Ber.: C = 70,57 % H = 5,92 %
Gef.: C = 70,61 % H = 5,86 %

Erfolglose Kondensation von ß-Chlorcrotonsäure und 2-Methoxy-4-methyl-phenol in Flußsäure.

In einer Gußstahlbombe blieben 6,9 g (0,05 Mol) 2-Methoxy-4-methyl-phenol und 6 g (0,05 Mol) ß-Chlorcrotonsäure mit 100 ml wasserfreier Flußsäure 4 Tage bei Zimmertemperatur stehen. Als der gut gekühlte Ansatz in ein Polyäthylengefäß auf zerstoßenes Eis gegossen wurde, fiel eine dunkelbraune Schmiere an, die auch beim anhaltenden Reiben mit einem Holzstab nicht fest wurde. Die Schmiere wurde in Äther aufgenommen, die Ätherlösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und mit Wasser geschüttelt. Nach dem Eindampfen der über Natriumsulfat getrockneten Ätherphase blieb wiederum ein schmieriger Rückstand zurück. Dieser wurde in wenig Methanol gelöst und die Lösung in überschüssige 1,5 proz. Natronlauge[4] eingegossen. Nach 12-stündigem Stehen der alkalischen Lösung hatte sich nur ein geringfügiger, bräunlicher Niederschlag gebildet. Bei Zugabe von derd. Salzsäure zu der Lösung bis p_H 7 schied sich ein hellbraunes, amorphes Produkt ab, aus dem beim Umschmelzen mit Wasser nur wenige, gelbliche, nichtidentifizierte Kristalle gewonnen wurden.

Oxim von III.

Die Lösung von 306 mg (1,5 mMol) III in 10 ml Pyridin wurde nach dem Zusatz von 1,04 g (15 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid 6 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Nach dem Erkalten wurde der Ansatz in 120 ml eiskalte 1 n Schwefelsäure gegossen. Das farblose, feinkristalline Oxim wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen an der Luft erhielt man 300 mg Rohprodukt vom Schmp. 141-144°. Beim Kristallisieren aus Benzol / Benzin, 2 + 5, wurden

250 mg (76,2 % d.Th.) farblose, glänzende Nädelchen vom Schmp. 167-168° erhalten. Nochmaliges Kristallisieren erbrachte keine Änderung des Schmp. mehr.

4,134 mg Substanz: 9,96 mg CO_2 ; 2,27 mg H_2O.

$C_{12}H_{13}NO_3$ (219,23) Ber.: C = 65,74 % H = 5,97 %
Gef.: C = 65,75 % H = 6,14 %

8-Methoxy-2,6-dimethyl-chromanon-(4) (V).

a) Durch Tieftemperaturhydrierung von III mit $LiAlH_4$ [10]:

In einem 250 ml Dreihalskolben wurden 4 g (19,5 mMol) III in 150 ml trockenem THF gelöst und in einer Stickstoffatmosphäre unter Verschluß mit einem Gummiballon im Aceton-Trockeneisbad auf -80° abgekühlt. Unter Rühren wurde eine Suspension von 2 g (52,6 mMol) $LiAlH_4$ in 30 ml trockenem THF zugetropft und der Ansatz anschliessend bei einer Temperatur zwischen -80° und -60° 11 Stdn. weitergerührt. Überschüssiges $LiAlH_4$ zerstörte man durch vorsichtige, tropfenweise Zugabe von 10 ml Eisessig im Kältebad. Nachdem die Lösung durch Abnutschen von den ungelösten Anteilen befreit worden war, wurde sie mit 0,1 l Wasser versetzt und dreimal mit je 50 ml Äther geschüttelt. Die vereinigten Ätherlösungen schüttelte man 4 mal mit je 50 ml 2n NaOH und 3 mal mit je 50 ml Wasser. Nach dem Trocknen der Ätherlösung über Natriumsulfat und Abdestillieren des Äthers erhielt man 2,5 g gelbgefärbten, kristallinen Rückstand vom Schmp. 73-83°. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung in Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte 3 Substanzen: gewünschtes Produkt mit R_F 0,58 , wenig Ausgangsprodukt mit R_F 0,34, sowie etwas

Chromanol mit R_F 0,31 (kenntlich an der roten Halochromie beim Besprühen der DC-Platte mit konz. H_2SO_4). Zur chromatographischen Auftrennung wurde die Substanz in etwa 120 ml Benzol gelöst auf eine Aluminiumoxid-Säule, 40 cm x 1,5 cm ϕ, gegeben. Der Durchlauf wurde in 20 ml-Fraktionen aufgefangen, welche dünnschichtchromatographisch untersucht wurden. Nach dem Ergebnis der DC vereinigte man die einheitlichen Vorlauffraktionen, dampfte ein und löste den Rückstand aus Cyclohexan um. Es wurden 0,9 g (22,4 % d. Th.) Chromanon vom Schmp. 94-95° erhalten. Die vereinigten Nachläufe wurden entsprechend behandelt. Man gewann 0,35 g (8,7 % d. Th.) Produkt vom Schmp. 90-92°, dem noch etwas Ausgangsmaterial beigemengt war.

b) Durch Ringschluß von IV: 1,9 g (8,5 mMol) IV wurden in einer Gußstahlbombe mit 50 ml wasserfreier Flußsäure 5 1/2 Stdn. in einem Wasserbad von 65-70° erhitzt. Der Ansatz wurde nach gutem Abkühlen in ein Polyäthylengefäß auf zerstoßenes Eis gegossen. Die zunächst anfallende, braune Schmiere wurde, unterstützt durch anhaltendes Reiben mit einem Holzstab, alsbald flockig, schließlich kristallin. Der Niederschlag wurde auf einer Nutsche gesammelt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen wurden 1,8 g grün gefärbtes Rohprodukt vom Schmp. 82-85° erhalten. Zur Reinigung löste man in Benzol und filtrierte über eine kurze Aluminiumoxid-Säule, 8 cm x 1 cm ϕ, Nach dem Abziehen des Benzols wurden 1,45 g (83 % d. Th.) schwach gelbe Kristalle vom Schmp. 91-94° erhalten. Viermaliges Kristallisieren aus Cyclohexan erhöhte den Schmp. auf 95,5-96,5°. Eine, mit dem nach Methode a) erhaltenen Produkt, gemischte Probe zeigte keine Schmelzpunktsdepression.

Erfolglose Kondensation von Crotonsäure mit 2-Methoxy-4-methyl-phenol in Flußsäure

In einer Gußstahlbombe wurden 6,9 g (0,05 Mol) 2-Methoxy-4-methyl-phenol und 5 g (0,055 Mol) Crotonsäure mit 100 ml wasserfreier Flußsäure 7 Stdn. in einem Wasserbad von 35° erwärmt. Anderntags wurde der gut gekühlte Ansatz in ein Polyäthylengefäß auf zerstoßenes Eis gegossen. Durch anhaltendes Reiben mit einem Holzstab wurde die zunächst angefallene, braune Schmiere allmählich zäh und erstarrte schließlich zu einer dunkelgrauen, glasigen Masse. Das Produkt wurde in 1,5 proz. Natronlauge aufgenommen. Nach 24-stündigem Stehen der alkalischen Lösung hatte sich noch kein Niederschlag gebildet. Beim Ansäuern mit konz. Salzsäure bis p_H 7 trübte sich die Lösung und es kam zur Abscheidung eines schmierigen Produktes. Beim Umschmelzen aus Wasser wurden daraus wenige Kristalle vom Schmp. 110-116° gewonnen. Dasselbe Produkt mit einem Schmp. von 113-115° wurde erhalten, als ein Teil der glasigen Masse ohne Laugenbehandlung in Wasser umgeschmolzen wurde. Die Kristalle zeigten eine violette $FeCl_3$-Reaktion und lösten sich mit zitronengelber Farbe in Natronlauge, womit die Gegenwart von 2-Methoxy-4-methyl-5-crotonyl-phenol nicht auszuschließen war. Beim dünnschichtchromatographischen Vergleich mit dem durch G o t t e s m a n n - Ringschluß erhaltenen 8-Methoxy-2.6-dimethyl-chromanon (V) in Benzol / Eisessig, 95 + 5, konnte kein Anhaltspunkt für die Bildung von V beim Flußsäureansatz gewonnen werden.

Oxim von V

206 mg (1 mMol) V, 250 mg (3 mMol) Natriumacetat und 300 mg (4 mMol) Hydroxylamin-hydrochlorid wurden in einer Mischung von 6 ml Spiritus und 1 ml Wasser 2 Stdn. unter Rückfluß gekocht.

Das Reaktionsgemisch goß man nach dem Erkalten in 150 ml Eiswasser. Der farblose, feinkristalline Niederschlag wurde auf einer Nutsche gesammelt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen an der Luft wurden 220 mg ausgewogen, Schmp. 169-171°. Aus wenig Methanol umgelöst wurden 200 mg (90,5 % d. Th.) farblose Nadeln vom Schmp. 172-173° erhalten. Zur Analyse gegeben wurde ein Oxim, das nach weiteren zwei Kristallisationen einen Schmp. von 173,5 - 174° aufwies.

1,847 mg Substanz: 0,103 cm^3 N_2 bei 762 mm Hg, 25,2°.

$C_{12}H_{15}NO_3$ (221,25) Ber.: N = 6,33 %
Gef.: N = 6,40 %

ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-buttersäure (IV).

4,8 g $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator wurden in 20 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach der Zugabe von 4,8 g (21,6 mMol) II in 150 ml Methanol wurde unter Normaldruck weiterhydriert, bis die Wasserstoffaufnahme nach 90 Min. bei einem Verbrauch von 700 ml (Theorie 570 ml) nahezu zum Stehen kam. Dünnschichtchromatographisch war in Benzol / Eisessig, 95 + 5, keine Ausgangssubstanz mehr zu sehen, dafür wurde jedoch etwas durch hydrierende Ätherspaltung entstandenes 2-Methoxy-4-methyl-phenol beobachtet. Der Ansatz wurde zur Entfernung des Katalysators über eine Schicht von Celite abgenutscht. Das Filtrat dampfte man i. Vak. ein. Das zurückbleibende, gelbe Öl wurde in Äther aufgenommen und die Ätherlösung 5 mal mit je 15 ml gesättigter Natriumbikarbonatlösung geschüttelt. Beim Ansäuern der vereinigten Bicarbonatauszüge fiel das gewünschte Produkt als zähes, gelbes Öl an, welches nochmals

in Äther aufgenommen wurde. Nach dem Waschen der Ätherlösung mit Wasser, Trocknen derselben über Natriumsulfat, wurden beim Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. 3,1 g (64,5 % d. Th.) eines zähen Öls erhalten, das keinerlei Kristallisationsbereitschaft zeigte.

2.) Darstellung von Phenylpropiolsäuren.

Veratroyl-malonsäure-diäthylester (VIb).

Auf bekannte Weise wurden 35,2 g (0,22 Mol) Malonsäurediäthylester mit 5,4 g (0,22 gAtom) Magnesiumspänen und abs. Äthanol in trockenem Äther zur Organo-Magnesium-Verbindung [36] umgesetzt. Zu der Mischung gab man innerhalb einer Viertelstunde unter kräftigem Rühren in kleinen Anteilen eine Suspension von 40 g (0,2 Mol) Veratroylchlorid. Nach einer weiteren Stunde versetzte man den Ansatz im Eisbad zur Zerlegung des gebildeten Magnesiumkomplexes vorsichtig mit soviel einer kalten Mischung aus 25 ml konz. Schwefelsäure und 75 ml Wasser, bis p_H 1 erreicht war. Man trennte die Ätherphase von der schwefelsauren Phase ab und schüttelte letztere mit 100 ml Äther. Die vereinigten Ätherlösungen wurden erst mit gesättigter Natriumbikarbonatlösung, anschließend mit Wasser geschüttelt. Nach dem Eindampfen der über Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung i. Vak. erhielt man 58 g (89,4 % d. Th.) gelbliche, glänzende Kristalle, die bei 60-66° schmolzen. Durch dreimaliges Umlösen aus wenig Spiritus wurden farblose Kristalle vom Schmp. 68-70° erhalten.

3,474 mg Substanz: 7,562 mg CO_2 ; 1,914 mg H_2O.

$C_{16}H_{20}O_7$ (324,35) Ber.: C = 59,25 % H = 6,22 %
Gef.: C = 59,40 % H = 6,17 %

O-Benzylvanilloyl-malonsäure-diäthylester (VIc).

Auf bekannte Weise wurden 26,4 g (0,17 Mol) Malonsäure-diäthylester mit 4 g (0,17 Mol) Magnesiumspänen und abs. Äthanol in trockenem Äther zur Organo-Magnesium-Verbindung umgesetzt [36]. Dazu gab man unter kräftigem Rühren eine Suspension von 41,4 g (0,15 Mol) O-Benzylvanilloylchlorid in 40 ml trockenem Äther anteilweise innerhalb einer Viertelstunde. Man rührte weiter, bis der Kolbeninhalt zäh geworden war. Nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung tropfte man zur Zerlegung des entstandenen Mg-Komplexes im Eisbad vorsichtig soviel einer kalten Mischung aus 25 ml konz. Schwefelsäure und 75 ml Wasser zu, wie zur Erreichung von p_H 1 notwendig waren. Es hatten sich farblose, grobe Kristalle gebildet, die in Äther schwer löslich waren. Sie wurden auf einer Nutsche mit Äther und anschließend mit Wasser gewaschen. Die abgetrennte Ätherphase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und auf etwa 100 ml eingeengt. Beim Stehen schied sich daraus noch etwas kristallines Produkt ab. Insgesamt erhielt man 54,3 g (90,5 % d.Th.) Kristalle, die von 82-94° schmolzen. Zweimaliges Kristallisieren von 2 g Substanz aus je 10 ml Spiritus erhöhte den Schmp. auf 94,5 - 95,5°.

2,572 mg Substanz: 6,198 mg CO_2 ; 1,359 mg H_2O.

$C_{22}H_{24}O_7$ (400,43) Ber.: C = 65,99 % H = 6,04 %

Gef.: C = 65,76 % H = 5,91 %

p-Toluolsulfonsäureester des Benzoylmalonsäure-diäthylesters (VIIa)

In einem 1 l Erlenmeyerkolben wurden 132 g (0,5 Mol) Benzoylmalonsäure-diäthylester [36] mit 75 g (0,75 Mol) Triäthylamin vermengt und der Lösung im Eisbad unter kräftigem Rühren 105 g (0,55 Mol) fein zerriebenes p-Toluolsulfonsäure-chlorid portionsweise zugegeben. Eine Viertelstunde nach Zugabe des letzten Anteils wurde der gelbbraune Kolbeninhalt sehr schnell zähflüssig und erstarrte kurz darauf, so daß nicht länger gerührt werden konnte. Das Reaktionsgemisch wurde nach einer halben Stde. unter dem Abzug in einer Reibschale mit soviel einer kalten Mischung aus 50 Teilen konz. Salzsäure und 150 Teilen Eis + Wasser verrührt, bis der Amingeruch verschwunden war. Man sammelte auf einer Nutsche und wusch mit Wasser säurefrei. Das gelbliche Produkt wurde nach dem Trocknen an der Luft halbiert, die eine Hälfte aus 0,2 l Spiritus und dann die andere Hälfte aus der Mutterlauge umgelöst. Man erhielt 150 g (72 % d.Th.) grobe, farblose Kristalle vom Schmp. 69-71°. Eine Analysenprobe, die weitere 2 Mal aus Spiritus und einmal aus Benzol / Petroläther, 3 + 2, kristallisiert worden war, schmolz bei 75-76°. Dünnschichtchromatographisch war in Benzol/Eisessig, 95 + 5, nur ein Fleck zu sehen.

2,989 mg Substanz: 6,726 mg CO_2 ; 1,5 mg H_2O.

$C_{21}H_{22}O_7S$ (418,47) Ber.: C = 60,28 % H = 5,30 %
Gef.: C = 61,41 % H = 5,84 %

p-Methoxy-benzol-sulfonsäureester des Benzoylmalonsäure-diäthylesters (VIId).

79,2 g (0,3 Mol) Benzoylmalonsäure-diäthylester [36] wurden in einem 250 ml Erlenmeyerkolben mit 45 g (0,45 Mol) Triäthylamin vermengt und der Lösung im Eisbad unter kräftigem Rühren 74,1 g (0,36 Mol) fein zerriebenes p-Methoxy-benzol-sulfonsäure-chlorid portionsweise zugesetzt. Das schwach braun gefärbte Gemisch wurde innerhalb einer Viertelstunde zähflüssig und erstarrte nach einer weiteren Viertelstunde, so daß nicht länger gerührt werden konnte. Man ließ noch eine halbe Stde. im Eisbad stehen, verrührte dann das Reaktionsgemisch in einer Reibschale mit soviel einer Mischung von 50 Teilen konz. Salzsäure und 150 ml Eiswasser, bis der Amingeruch verschwunden war, sammelte auf einer Nutsche und wusch mit Wasser säurefrei. Das gelbliche Rohprodukt wurde nach dem Trocknen an der Luft in zwei Portionen aus 200 ml Spiritus kristallisiert. Man erhielt 117 g (90,5 % d.Th.) farblose Kristalle vom Schmp. 78-80°. Zur Analyse gegeben wurde ein Produkt, das noch zweimal umgelöst wurde und bei 80,5 - 82,5° schmolz.

2,990 mg Substanz: 6,373 mg CO_2 ; 5,10 mg H_2O.

$C_{21}H_{22}O_8S$ (434,47) Ber.: C = 58,05 % H = 5,10 %
Gef.: C = 58,17 % H = 5,16 %

p-Toluolsulfonsäureester des Veratroyl-malonsäure-diäthylesters (VIIb).

Der Mischung von 16,2 g (0,05 Mol) VIb und 20,2 g (0,2 Mol) Triäthylamin wurden im Eisbad unter gutem Rühren 10,5 g (0,055 Mol) p-Toluolsulfonsäure-chlorid in kleinen Portionen zugegeben. Die ständig zäher werdende Reaktionsmischung erstarrte nach

2 Stdn. völlig. Man verrührte das Gemisch unter dem Abzug in einer Reibschale mit soviel einer 20 proz. Salzsäure, bis der Amingeruch verschwunden war, sammelte anschließend auf einer Nutsche und wusch mit Wasser säurefrei. Durch Umlösen des getrockneten, gelben Rohprodukts aus 60 ml Spiritus erhielt man 11,6 g (48,8 % d. Th.) farblose Kristalle, die bei 79-81° schmolzen. Eine Analysenprobe, die weitere 2 Mal in Spiritus kristallisiert worden war, schmolz bei 80-81,5°.

2,828 mg Substanz: 5,969 mg CO_2 ; 1,382 mg H_2O.

$C_{23}H_{26}O_9S$ (478,53) Ber.: C = 57,73 % H = 5,48 %
Gef.: C = 57,60 % H = 5,47 %

p-Methoxy-benzol-sulfonsäureester des Veratroyl-malonsäure-diäthylesters (VIIe).

16,2 g (0,05 Mol) VIb wurden in einer Reibschale mit 11,4 g (0,055 Mol) p-Methoxy-benzol-sulfonsäure-chlorid innig verrieben und das Gemisch in einem 250 ml Weithalskolben im Eisbad unter kräftigem Rühren erst mit 4 g (0,05 Mol) trockenem Pyridin, dann mit 15 g (0,15 Mol) Triäthylamin versetzt. Der Kolbeninhalt nahm eine rotbraune Färbung an, wurde alsbald zähflüssig und erstarrte schließlich innerhalb einer Viertelstunde, so daß nicht länger gerührt werden konnte. Nach halbstündigem Stehen im Eisbad wurde die Reaktionsmischung unter dem Abzug in einer Reibschale mit soviel einer kalten Mischung aus 50 Teilen konz. Salzsäure und 150 Teilen Eiswasser angerührt, bis der Amingeruch verschwunden war. Man sammelte das nurmehr schwach gefärbte Produkt auf einer Nutsche und wusch mit Wasser säurefrei. Nach dem Trocknen an der Luft erhielt

man 22 g Rohprodukt, das, aus 50 ml Spiritus umgelöst, 15 g (61 % d. Th.) farblose Kristallnadeln vom Schmp. 93-95° lieferte. Eine Probe, die weitere 2 mal aus Spiritus umkristallisiert worden war, schmolz von 97-98°.

2,878 mg Substanz: 5,953 mg CO_2 ; 1,354 mg H_2O.

$C_{23}H_{26}O_{10}S$ (494,53) Ber.: C = 55,86 % H = 5,29 %
Gef.: C = 56,43 % H = 5,26 %

p-Toluolsulfonsäureester des O-Benzylvanilloyl-malonsäure-diäthylesters (VIIc).

40 g (0,1 Mol) VIc wurden in einer Reibschale mit 25 g (0,13 Mol) p-Toluolsulfonsäure-chlorid innig vermengt und dem Gemisch in einem 250 ml Erlenmeyerkolben im Eisbad unter kräftigem Rühren erst 16 g (0,2 Mol) Pyridin, dann 20 g (0,2 Mol) Triäthylamin zugegossen. Die rotbraun gefärbte Reaktionsmischung wurde langsam zäh und erstarrte nach etwa einer Stde., so daß nicht länger gerührt werden konnte. Dünnschichtchromatographisch war in Benzol/Aceton, 9 + 1, neben dem unter der UV-Lampe gelb fluorescierenden Reaktionsprodukt mit R_F 0,56 immer noch eine Spur Ausgangsmaterial zu sehen, das sich bei R_F 0,68 infolge blauer Fluorescenz zu erkennen gab. Man behandelte die Mischung unter dem Abzug in einer Reibschale mit soviel einer kalten Mischung aus 25 ml konz. Salzsäure und 75 ml Eiswasser, bis der Amingeruch verschwunden war. Anschließend sammelte man auf einer Nutsche, wusch mit Wasser neutral und ließ an der Luft trocknen. Es wurden 51,9 g Rohprodukt (94 % d. Th.) vom Schmp. 93-98° erhalten. Zweimaliges Umlösen

einer Probe aus Spiritus erhöhte den Schmp. der klaren, farblosen Kristalle auf 105-106°.

Phenylpropiolsäure (VIIIa) [15].

Zu der Lösung von 83,5 g (0,2 Mol) VIIa in 0,5 l über KOH-Rotuli aufbewahrtem Dioxan wurden unter kräftigem Rühren innerhalb einer Stde. 250 ml (0,5 Äquivalente) 2n Natronlauge zugetropft. Nach mehrstündigem Stehen hatten sich reichlich farblose Kristallnadeln abgeschieden. Nach dem Abnutschen, Waschen mit etwas Dioxan und Trocknen an der Luft wurden 75 g eines Produktes erhalten, welches Schwefel und Natrium enthielt, sich mit alkalischer Reaktion in Wasser löste und keinen Schmp. zeigte, sondern sich bei höherer Temperatur zersetzte. Bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung in Benzol / Eisessig, 95 + 5, blieb die Substanz am Startpunkt sitzen. Wurde die wäßrige Lösung mit Mineralsäuren angesäuert, so schied sich ein milchiges Produkt ab, das sich in Äther löste. Die obigen Befunde deuteten darauf hin, daß es sich bei dem kristallinen Produkt um das Natriumsalz des p-Toluolsulfonsäureesters der Benzoylmalonsäure [15] handelte. Zur Gewinnung der Phenylpropiolsäure wurde die alkalisch reagierende Lösung der 75 g Kristalle in 700 ml Wasser auf 70-80° erwärmt, woraufhin kräftige CO_2-Entwicklung eintrat. Als die Gasentwicklung nach einer halben Stde. beendet war, ließ man abkühlen, klärte die leicht getrübte Lösung, indem man sie mit 100 ml Äther schüttelte, und säuerte schließlich vorsichtig mit konz. Salzsäure an. Die abgenutschte, mit Wasser gewaschene, farblose, kristalline Säure wog nach dem Trocknen an der Luft 23,2 g (79,5 % d.Th.) und schmolz von 136-137° unter Decarboxylierung (Lit. Schmp. 137-138,5 [15]).

3.4-Dimethoxy-phenylpropiolsäure (VIIIb).

Zu der Lösung von 23,9 g (0,05 Mol) VIIb in 120 ml über Na gereinigtem Dioxan wurden unter kräftigem Rühren innerhalb von 2 Stdn. 120 ml (0,24 Äquiv.) 2n NaOH zugetropft. Als dünnschichtchromatographisch in Benzol / Eisessig, 9 + 1, kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar war, wurde die gelbgefärbte, alkalische Lösung vorsichtig mit konz. Salzsäure angesäuert. Man erhielt nach dem Abnutschen, Waschen und Trocknen 8,4 g (81,5 % d. Th.) farblose, kristalline Säure, die bei 147-150° unter Decarboxylierung schmolz (Lit.: 151° 40)).

3-Methoxy-4-benzyloxy-phenylpropiolsäure (VIIIc).

5,54 g (0,01 Mol) VIIc wurden in 50 ml über KOH-Rotuli aufbewahrtem Dioxan gelöst und in die Lösung unter Rühren 20 ml 2n (0,04 Äquivalente) Natronlauge innerhalb einer halben Stde. eingetropft. Nach 36 Stdn. war dünnschichtchromatographisch in Benzol / Eisessig, 95 + 5, kein Ausgangsprodukt mehr zu erkennen, sondern nur gewünschtes Produkt mit R_F 0,35, sowie etwas VIc mit R_F 0,66. Die Reaktionslösung wurde mit 20 ml Wasser versetzt und mit 20 ml Äther geschüttelt. Die abgetrennte, wäßrige Phase wurde vorsichtig mit konz. Salzsäure angesäuert. Man nahm die fest abgeschiedene Säure in 50 ml Äther auf und schüttelte die ätherische Lösung 3 mal mit je 15 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Durch Ansäuern der vereinigten Bikarbonatphasen wurden 2 g (71,4 % d. Th.) feinkristalline Säure vom Schmp. 165-168° (unter Zersetzung) erhalten. 300 mg Produkt lieferten, aus 3 ml Methanol umgelöst, 250 mg feine, farblose Kristalle, die sich ab 161° zersetzten und bei 167-168° schmolzen.

51,1 mg Substanz: 1,84 ml n/10 KOH.

$C_{17}H_{14}O_4$ (282,30) Ber. Äquivalentgewicht : 282,3
Gef. Äquivalentgewicht : 279,2

Phenylpropiolsäure-methylester (IXa).

Die Lösung von 7,3 g (0,05 Mol) VIIIa in 18 ml Methanol wurde nach Zusatz von 6 Tropfen BF_3-Ätherat 12 Stdn. am Steigrohr zum Sieden erhitzt. Danach wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen, das zurückbleibende, leicht bewegliche, gelbe Öl mit 50 ml Eiswasser versetzt und die erhaltene Suspension dreimal mit je 30 ml Äther geschüttelt. Die Ätherlösung befreite man von Säuren, indem man mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung schüttelte. Man wusch anschliessend mit Wasser. Beim Ansäuern der vereinigten Bikarbonatphasen wurden 0,4 g (5,5 %) VIIIa zurückgewonnen. Nach dem Eindampfen der über Natriumsulfat getrockneten Ätherlösung i. Vak. erhielt man 7,2 g Rohprodukt. Die Destillation bei 4-5 mm und 105° erbrachte 6,8 g (85 % d. Th.) Phenylpropiolsäure-methylester, n_D^{20} 1,565 (Lit.: n_D^{25} 1,5618 [47]).

3.4-Dimethoxy-phenylpropiolsäure-methylester (IXb).

Die Lösung von 6,18 g (0,03 Mol) VIIIb in 20 ml Methanol wurde nach Zusatz von 8 Tropfen BF_3-Ätherat 18 Stdn. am Steigrohr zum Sieden erhitzt. Dünnschichtchromatographisch waren in Benzol / Eisessig, 95 + 5, noch etwas Ausgangssäure mit R_F 0,24 , gewünschter Ester mit R_F 0,64 , sowie eine unbekannte Substanz mit R_F 0,39 zu

sehen. Aus der gelbbraunen Lösung schieden sich nach dem Erkalten zunächst 2,75 g, beim Einengen der Mutterlauge weitere 0,25 g farblose Kristalle vom Schmp. 80-81,5° ab. Gesamtausb.: 45,4 % d.Th. (Lit. Schmp.: 81-82° [41]).

3-Methoxy-4-benzyloxy-phenylpropiolsäure-methylester (IXc).

Die Lösung von 5,6 g (0,02 Mol) VIIIc in 40 ml Methanol wurde nach Zusatz von 10 Tropfen BF_3-Ätherat 15 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde das Methanol i. Vak. abgezogen und der schmierig kristalline Rückstand in 50 ml Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde zweimal mit je 15 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung geschüttelt, mit Wasser neutral gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers i. Vak. erhielt man 3,6 g (62 % d.Th.) bräunlichgelbe Kristalle vom Schmp. 74-76°. Einmaliges Umlösen aus Benzin, sowie zweimaliges Umlösen aus wenig Methanol lieferte nahezu ungefärbte, klare Kristalle, die von 77-79° schmolzen.

3,119 mg Substanz: 8,373 mg CO_2 ; 1,597 mg H_2O.

$C_{18}H_{16}O_4$ (296,33) Ber.: C = 72,96 % H = 5,44 %

Gef.: C = 73,26 % H = 5,73 %

3.) Anlagerung von Phenolen an Phenylpropiolsäure-methylester.

ß-(3-Methoxy-phenoxy)-zimtsäure-methylester (Xa).

0,2 g (8 mg Atom) Natrium wurden unter Erwärmen in 12,5 g (0,1 Mol) Resorcinmonomethyläther gelöst. Zu der erkalteten Lösung wurden 8 g (0,05 Mol) IXa gegeben und das Gemisch unter Rückfluß innerhalb einer halben Stde. auf 160° erwärmt. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung in Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte, daß die Umsetzung ab 100° einsetzte und bei etwa 150° sehr schnell ablief. Man hielt die Temperatur 5 Min. auf 160° und ließ dann abkühlen. Die erkaltete, gelbbraune Schmelze mischte sich klar mit wenig Äther, bei Zugabe von etwa 0,2 l Äther fiel ein offensichtlich polymeres Produkt aus, das durch Filtration der Lösung über eine kurze Aluminiumoxid-Säule, 15 cm x 1,5 cm Ø, abgetrennt wurde, welche mit Äther nachgewaschen wurde. Zur Abtrennung des überschüssigen Phenols extrahierte man die Ätherlösung anschließend mehrmals mit 2n Natronlauge. Die mit Wasser neutral gewaschene, über Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung wurde nochmals über eine Säule mit basischem Aluminiumoxid (GIULINI) gegeben, die mit Äther nachgewaschen wurde. Beim Eindampfen des Eluats i. Vak. wurden 11,9 g (83,9 % d. Th.) nahezu farbloses Öl gewonnen.

ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-zimtsäure-methylester (XIVa).

0,1 g (4 mg Atom) Natrium wurden unter Erwärmen in 13,8 g (0,1 Mol) 2-Methoxy-4-methyl-phenol gelöst. Nach dem Erkalten der Lösung wurden ihr 8 g (0,05 Mol) IXa zugesetzt und die Mischung unter Rückfluß innerhalb einer halben Stde. auf 160° erhitzt. Man

hielt den Ansatz 10 Min. auf dieser Temperatur. Nach dem Abkühlen arbeitete man wie bei Xa beschrieben auf. Es wurden 13,9 g (93,2 % d. Th.) nahezu farbloses Öl erhalten.

3.4-Dimethoxy-ß-(3'-methoxy-phenoxy)-zimtsäure-methylester (Xb).

In 2,5 g (0,02 Mol) Resorcinmonomethyläther löste man unter Erwärmen 50 mg (2,3 mg Atom) Natrium. Der erkalteten Lösung wurden 2,2 g (0,01 Mol) IXb zugesetzt und die Mischung am Steigrohr innerhalb einer halben Stde. auf 160° erhitzt. Man hielt das Reaktionsgemisch 10 Min. auf dieser Temperatur, ließ dann abkühlen und arbeitete auf, wie bei Xa geschildert. Man erhielt 3,2 g (92 % d. Th.) zähflüssigen, nahezu farblosen, honigartig riechenden Ester, der keinerlei Kristallisationsbereitschaft zeigte.

3-Methoxy-4-benzyloxy-ß-(2'-methoxy-4'-methyl-phenoxy)-zimtsäure-methylester (XIVb).

Etwa 10 mg Natrium wurden unter Erwärmen in 1,04 g (7,5 mMol) 2-Methoxy-4-methyl-phenol gelöst. Zu der erkalteten Lösung wurden 1,48 g (5 mMol) IXc gegeben und das Gemisch innerhalb einer halben Stde. auf 170° erhitzt. Wie die dünnschichtchromatographische Untersuchung in Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte, genügte es, das Reaktionsgemisch 10 Min. auf dieser Temperatur zu halten, um eine vollständige Umsetzung des Ausgangsproduktes zu erreichen. Die Aufarbeitung, wie bei Xa beschrieben, erbrachte 1,7 g (84,5 %

d. Th.) gelbstichiges, kristallines Produkt, das von 108-113° schmolz. Dreimaliges Umlösen aus Methanol erhöhte den Schmp. der nun farblosen Kristalle auf 118-119°.

1,850 mg Substanz: 4,870 mg CO_2 ; 1,020 mg H_2O.

$C_{26}H_{26}O_6$ (434,48) Ber.: C = 71,87 % H = 6,03 %
Gef.: C = 71,84 % H = 6,17 %

ß-(3-Methoxy-phenoxy)-zimtsäure (XIa) [17].

Die Lösung von 10,4 g (35,2 mMol) Xa in 50 ml Spiritus wurde nach Zugabe von 25 ml 50 proz. Natronlauge über Nacht geschüttelt. Anderntags entfernte man den Spiritus weitgehend i. Vak., nahm den schmierigen Rückstand in 50 ml Wasser auf und klärte die erhaltene Lösung, indem man sie mit 50 ml Äther schüttelte. Man säuerte die wäßrige Phase im Eisbad vorsichtig mit konz. Salzsäure an und nahm das ausgeschiedene Produkt in 100 ml Äther auf. Die Ätherlösung wurde mehrmals mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung geschüttelt. Beim Ansäuern der vereinigten Bikarbonatauszüge gewann man 8,5 g (86 % d. Th.) kristalline Säure, die von 98-104° unter Gasentwicklung schmolz. Eine aus wenig Methanol umgelöste Probe zersetzte sich ab 102° und war bei 108° geschmolzen. (Lit.: Zersetzung ab 104°, Schmp. 110° [17]).

ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-zimtsäure (XVa).

Die Lösung von 13,9 g (46 mMol) XIVa in 70 ml Spiritus wurde nach Zusatz von 35 ml 50 proz. Natronlauge über Nacht geschüt-

telt. Die Aufarbeitung wie bei XIa beschrieben lieferte 10,2 g (71,7 % d. Th.) farblose, kristalline Säure, die unter Gasentwicklung bei 125-135° schmolz. Aus Methanol wurden farblose Kristalle erhalten, die sich ab 134° zersetzten und bei 139° geschmolzen waren.

72,6 mg Substanz: 2,57 ml n/10 KOH.

$C_{17}H_{16}O_4$ (284,31) Ber. Äquivalentgewicht : 284,3
Gef. Äquivalentgewicht : 282,1

3.4-Dimethoxy-ß-(3'-methoxy-phenoxy)-zimtsäure (XIb).

Man löste 3,2 g (9,3 mMol) Xb unter Erwärmen in 20 ml Spiritus, versetzte die abgekühlte Lösung mit 5 ml 50 proz. Natronlauge und schüttelte über Nacht. Anderntags wurde nach Zugabe von 80 ml Wasser vorsichtig mit konz. Salzsäure angesäuert. Man nahm das ausgeschiedene, gelbliche Öl in 50 ml Äther auf, wusch die Ätherphase mit Wasser und extrahierte anschließend 3 mal mit je 15 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Beim Ansäuern der vereinigten Bikarbonat-Auszüge fiel ein zähes Produkt an, das auch nach längerem Stehen nicht kristallisierte. Bei dem Versuch, es erneut in Äther aufzunehmen, kam es überraschend zur Bildung eines farblosen Kristallpulvers. Es wurden so 1,9 g Säure (63 % d. Th.) gewonnen, die von 121-132° unter starker Decarboxylierung schmolzen. Eine Probe kristallisierte aus wenig Methanol in farblosen, glänzenden Kristallen, die ab 132° der Zersetzung unterlagen und bei 138° geschmolzen waren.

54,3 mg Substanz: 1,64 ml n/10 KOH.

$C_{18}H_{18}O_6$ (330,34) Ber. Äquivalentgew. : 330,3
Gef. Äquivalentgew. : 332,4

3-Methoxy-4-benzyloxy-ß-(2'-methoxy-4'-methyl-phenoxy)-zimtsäure (XVb).

18 g (0,041 Mol) XIVb wurden heiß in 80 ml Spiritus gelöst, 20 ml 50 proz. NaOH zugesetzt und die Mischung über Nacht geschüttelt. Anderntags wurde der Spiritus i. Vak. weitgehend abgezogen. Den dickflüssigen Rückstand verdünnte man mit 40 ml Wasser und säuerte das Ganze unter Eiskühlung mit konz. Salzsäure an. Der anfallende, kristalline Niederschlag wurde auf einer Nutsche gesammelt und mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen an der Luft erhielt man 11,2 g (65,1 % d. Th.) farblose Kristalle, die von 155-160° unter heftiger Gasentwicklung schmolzen. Eine Probe, die je einmal aus Methanol und Aceton umgelöst worden war, schmolz von 167,5 - 168,5° unter Decarboxylierung.

60,4 mg Substanz: 1,435 ml n/10 KOH.

$C_{25}H_{24}O_6$ (420,46) Ber. Äquivalentgew. : 420,5
Gef. Äquivalentgew. : 421,1

4.) Reaktionen der ß-Aryloxy-zimtsäuren.

ß-(3-Methoxy-phenoxy)-hydrozimtsäure (XIIIa).

0,5 g $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator wurden in 20 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach Zusatz von 2,7 g (0,01 Mol) XIa wurden bei Normaldruck innerhalb 36 Min. 284 ml (Theorie : 250 ml) Wasserstoff aufgenommen. Der Ansatz wurde zur Entfernung des Katalysators über eine 0,5 cm dicke Schicht von Celite abgenutscht. Nach dem Abziehen des Lösungsmittels i. Vak. verblieb ein schmierig kristalliner Rückstand, der in 100 ml Äther aufgenommen wurde. Die Ätherlösung wurde mehrmals mit je 20 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung geschüttelt. Beim Ansäuern der vereinigten Bikarbonatauszüge wurden 2,7 g rosafarbenes, kristallines Produkt gewonnen, das von 92-97° schmolz. Umlösen aus Methanol / Wasser, 2 + 1, erhöhte den Schmp. auf 96-98°.

70,9 mg Substanz: 2,61 ml n/10 KOH.

$C_{16}H_{16}O_4$ (272,30) Ber. Äquivalentgewicht : 272,3
Gef. Äquivalentgewicht : 271,8

Erfolgloser Ringschlußversuch von XIIIa in Flußsäure:

In einer Gußstahlbombe wurden 2,7 g (0,01 Mol) XIIIa mit 50 ml wasserfreier Flußsäure 4 1/2 Stdn. im Wasserbad von 65° erhitzt. Der gut gekühlte Ansatz wurde in ein Polyäthylengefäß auf fein zerstoßenes Eis gegossen. Die anfallende, braune Schmiere wurde beim Reiben mit einem Holzstab allmählich fest. Bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, waren mindestens 6 Flecken zu sehen, von denen keiner auf vornehmlich gebildetes 7-Methoxy-flavanon hindeutete.

ß-(2-Methoxy-4-methyl-phenoxy)-hydrozimtsäure (XIX).

0,5 g $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator wurden in 20 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach Zugabe von 2,84 g (0,01 Mol) XVa in 50 ml Methanol wurden bei Normaldruck innerhalb 40 Min. 283 ml (Theorie : 250 ml) Wasserstoff aufgenommen. Die wie bei XIa beschrieben durchgeführte Aufarbeitung erbrachte 2,8 g (98,3 % d. Th.) farbloses Kristallpulver, das bei 110-116° schmolz. Aus wenig Methanol wurden farblose Kristalle erhalten, die bei 120-122° schmolzen.

60,4 mg Substanz: 2,13 ml n/10 KOH.

$C_{17}H_{18}O_4$ (286,35) Ber. Äquivalentgewicht : 286,4
Gef. Äquivalentgewicht : 283,6

3.4-Dimethoxy-ß-(3'-methoxy-phenoxy)-hydrozimtsäure (XIIIb).

0,5 g $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator wurden in 15 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach Zugabe von 0,5 g (1,5 mMol) XIb in 20 ml Methanol wurden bei Normaldruck innerhalb 9 Min. 43 ml Wasserstoff (Theorie : 33 ml) aufgenommen. Die Lösung wurde über eine Celiteschicht abgenutscht, das Methanol i. Vak. entfernt und das zurückbleibende Öl in 30 ml Äther aufgenommen. Nach dem Eindampfen der mit Wasser gewaschenen, über Natriumsulfat getrockneten Ätherphase erhielt man eine zähe, farblose Masse, die erst nach längerem Stehen kristallin erstarrte. Beim Umlösen aus wenig Methanol fielen 380 mg farblose, glänzende Kristalle an, die von 121-122,5° schmolzen. Ausbeute: 76 % d. Th. Das Gemisch mit Ausgangssäure schmolz von 110-118° unter heftiger Gasentwicklung.

68,5 mg Substanz: 2,06 ml n/10 KOH.

$C_{18}H_{20}O_6$ (332,35) Ber. Äquivalentgewicht : 332,3
Gef. Äquivalentgewicht : 334,2

Erfolgloser Ringschlußversuch mit XIIIb nach Gottesmann.

200 mg XIIIb wurden mit 3 ml Acetylchlorid übergossen und die Mischung mit 2 Tropfen 70 proz. Perchlorsäure versetzt. Der alsbald kräftig violett gefärbte Ansatz wurde nach 1, nach 10 und nach 60 Min. dünnschichtchromatographisch in Fließmittel Benzol / Aceton, 9 + 1, untersucht. Es waren jeweils 6 bis 8 etwa gleich große Flekken zu sehen, von denen im Gegensatz zu den Beobachtungen, die beim Gottesmann-Ringschluß von XIX zu XX gemacht worden waren, keiner besonders hervortrat. Der Ansatz wurde deshalb nicht aufgearbeitet.

Katalytische Hydrierung von XVb.

0,6 g $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator wurden in 20 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach Zugabe von 2,1 g (5 mMol) XVb in 200 ml heißem Methanol wurden innerhalb 25 Min. 270 ml Wasserstoff (Theorie : 246 ml) aufgenommen. Der Ansatz wurde zur Abtrennung des Katalysators über eine Schicht von Celite abgenutscht. Beim Eindampfen i. Vak. blieb ein gelbbraunes Öl zurück, das in 50 ml Äther aufgenommen wurde. Die Ätherlösung wurde mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Man erhielt als Hydrierungsprodukt von XVb ein nahezu farbloses Öl, welches keinerlei Kristallisationsbereitschaft zeigte, und bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung mit Benzol/Eisessig, 95 + 5, vier verschiedene Flecken erkennen ließ. Das Produkt roch nach 2-Methoxy-4-methyl-phenol; dieser Geruch verstärkte sich nach einiger Zeit erheblich.

Erfolglose Ringschlußversuche mit dem Hydrierungsprodukt von XVb.

1. In wasserfreier Flußsäure bei Zimmertemperatur und im Eisbad.
2. In Polyphosphorsäure bei Zimmertemperatur und bei 100°.
3. Mit $HClO_4$/Acetylchlorid wie bei der Darstellung von XX .

Es konnten jeweils nur Schmieren erhalten werden, die sich bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung durch eine große Anzahl von Flecken auszeichneten, ohne daß Hinweise auf gewünschtes Produkt entnommen werden konnten. Die Umsetzungen fanden jeweils innerhalb von Minuten statt.

7-Methoxy-flavon (XIIa).

a) Durch Gottesmann-Ringschluß von XIa : Die Lösung von 0,54 g (2 mMol) XIa in 5 ml Acetylchlorid wurde mit 1 Tropfen 70 proz. Perchlorsäure versetzt. Beim kurzzeitigen Reiben mit einem Glasstab schieden sich 0,6 g gelbgrünes Kristallpulver ab. Als deren Mutterlauge mit 20 ml Petroläther versetzt wurde, fielen weitere 100 mg kristallines Produkt an. Zur Zerlegung des Oxoniumsalzes wurden die vereinigten Kristalle in einigen ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung aufgekocht. Beim Erkalten der Mischung schied sich zunächst ein farbloses Öl ab, das nach längerem Stehen kristallisierte. Aus der Lösung in etwa 5 ml Spiritus kristallisierten erst 200 mg farbloses XIIa vom Schmp. $106\text{-}108^{\circ}$ (Lit. Schmp. $110\text{-}111^{\circ}$ [37]) ; beim längeren Stehen der Mutterlauge schieden sich weitere 100 mg eines Produktes ab, welches unsauber um 67° schmolz. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung in Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte für die

erstangefallenen Kristalle einen großen Fleck mit R_F 0,29 und einen winzigen Fleck mit R_F 0,13. Bei dem nachgefallenen Produkt waren beide Flecken etwa gleich groß. Vermutlich handelte es sich bei der Substanz mit R_F 0,13 um anguläres Produkt, 5-Methoxyflavon.

b) Durch Decarboxylierung von XXIIIa: Die Lösung von 120 mg (0,4 mMol) XXIIIa in 1 ml Pyridin wurde nach Zusatz von 1 Tropfen Piperidin [38] 2 Stdn. am Steigrohr zum Sieden erhitzt. Danach war dünnschichtchromatographisch in Benzol / Eisessig, 95 + 5, kein Ausgangsprodukt mit R_F 0,2 mehr nachweisbar, dafür war der Fleck des Decarboxylierungsproduktes mit R_F 0,55 zu sehen, zusätzlich etwas Nebenprodukt mit R_F 0,8. Die erkaltete Lösung wurde in 50 ml eiskalte 2n Salzsäure gegossen. Das anfallende, gelbliche, kristalline Produkt wurde auf einer Nutsche gesammelt. Nach dem Trocknen erhielt man 70 mg Kristallpulver, das von 94-104° schmolz. Zweimaliges Umlösen aus 50 proz. Spiritus erhöhte den Schmp. auf 107-109°. Das Gemisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt schmolz unverändert. Beide Produkte lösten sich mit blauer Fluoreszenz in konz. Schwefelsäure [37].

8-Methoxy-6-methyl-flavon (XVIa).

Die Lösung von 0,56 g (2 mMol) XVa in 4 ml Acetylchlorid wurde mit 10 Tropfen 70 proz. Perchlorsäure versetzt. Aus der bräunlichen Lösung kam es alsbald zur Abscheidung feiner, gelber Kristalle, die nach 1/2 Stde. auf einer Nutsche gesammelt wurden und 250 mg wogen. Als deren Mutterlauge mit 20 ml Petroläther versetzt wurde, kam es nurmehr zur Abscheidung eines braunen Öles. Kristalle

und Öl wurden vereinigt zur Zerlegung des Oxoniumsalzes in einem Schütteltrichter mit einigen ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 20 ml Äther geschüttelt. Zwischen den zwei Flüssigkeitsphasen sammelte sich ein farbloses, kristallines Produkt, das abgenutscht, mit etwas Wasser und Äther gewaschen und getrocknet 130 mg wog und von 190-192° schmolz. Beim Eindampfen der neutral gewaschenen, über Natriumsulfat getrockneten Ätherphase wurden weitere 100 mg Kristalle vom Schmp. 186,5 - 189° gewonnen, womit die Gesamtausbeute 230 mg (43,4 % d.Th.) betrug. Eine Analysenprobe, die aus Methanol umgelöst worden war, schmolz von 191,5 - 192,5°.

2,620 mg Substanz: 7,362 mg CO_2 ; 1,269 mg H_2O.

$C_{17}H_{14}O_3$ (266,30) Ber.: C = 76,68 % H = 5,29 %
Gef.: C = 76,69 % H = 5,42 %

8-Methoxy-6-methyl-flavanon (XX).

Zu der Lösung von 1 g (3,5 mMol) XIX in 20 ml Acetylchlorid wurden 10 Tropfen 70 proz. Perchlorsäure gegeben. Die Lösung, die eine rote Färbung angenommen hatte, wurde sofort in eine eisgekühlte, gesättigte Natriumbicarbonatlösung gegossen. Man gab festes Natriumbicarbonat nach, bis die Mischung alkalisch reagierte. Man schüttelte zweimal mit je 30 ml Äther, wusch die Ätherlösung mit Wasser neutral und gab die über Natriumsulfat getrocknete Ätherphase über eine Aluminiumoxid-Säule von 10 cm x 1,5 cm Ø. Die Säule färbte sich stark rosa. Das Eluat wurde in 20 ml Anteilen aufgefangen. Aus dem Anteil von 10-30 ml wurden nach Abziehen des Äthers i. Vak. und Kristallisieren des festen Rückstandes aus wenig Methanol 20 mg

farblose Nädelchen gewonnen, die von 138-140° schmolzen (Lit. - Schmp. 142-143° [39]).

Bei einem vorher durchgeführten Probeansatz, der dünnschichtchromatographisch in Benzol / Aceton, 9 + 1, verfolgt worden war, hatte es sich gezeigt, daß ein unter der UV-Lampe grüngelb fluorescierender Fleck mit R_F 0,7, der zu dem oben beschriebenen Produkt gehörte, nurmehr schwach, schließlich gar nicht mehr vorhanden war, wenn der Ansatz 1-2 Stdn. gestanden hatte. Dafür tauchte mit R_F 0,5 ein neuer, ständig wachsender, nicht fluorescierender Fleck auf. Die zugehörige Substanz konnte bei der Aufarbeitung des Ansatzes mit anschließender Chromatographie in Aceton über eine Aluminiumoxid-Säule isoliert werden. Man erhielt aus verd. Methanol wenige mg des vermutlichen Chalkons vom Schmp. 94-96° (Lit. Schmp. 95-96° [39]). Nach mehrstündigem Kochen dieser Kristalle in methanolischer Salzsäure war dünnschichtchromatographisch der Fleck mit R_F 0,7 wieder zu sehen.

Erfolgloser Ringschlußversuch mit XIX in Flußsäure.

In einer Gußstahlbombe wurden 1,4 g (5 mMol) XIX mit 50 ml Flußsäure 4 Stdn. in einem Wasserbad von 65° erwärmt. Der gut gekühlte Ansatz wurde in ein Polyäthylengefäß auf fein zerstoßenes Eis gegossen. Den zähen Niederschlag nahm man in 50 ml Äther auf, die Ätherlösung schüttelte man 2 mal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und 3 mal mit Wasser. Die über entwässertem Natriumsulfat getrocknete Ätherlösung gab man auf eine Aluminiumoxid-Säule, 10 cm x 1,5 cm Ø. Durch Eluieren mit Aceton konnte ein nicht identifizierbares Produkt isoliert werden, das nach dem Umlösen aus Spiritus

100 mg Kristalle vom Schmp. 166-167,5 ergab. Durch Eluieren mit Methanol wurden 500 mg grüne Kristalle erhalten, die keinen Schmp. zeigten, sondern sich oberhalb 300° zersetzten. Wurde die ätherische Lösung dieser Kristalle mit 2n Natronlauge geschüttelt, dann schied sich ein gelbes, voluminöses Produkt ab.

7. 3'. 4'-Trimethoxy-flavon (XIIb)

a) Durch Gottesmann-Ringschluß von XIb: 0,5 g (1,5 mMol) XIb wurden in einem Erlenmeyerkölbchen im Eisbad mit einer Mischung von 6 ml Acetylchlorid und 20 Tropfen 70 proz. Perchlorsäure übergossen. Nach kurzer Zeit kam es in der violett gefärbten Lösung zur Abscheidung eines gelbgrünen Kristallpulvers. Man versetzte das Reaktionsgemisch nach 2 Min. mit 5 ml Äther, sammelte den Niederschlag auf einer Nutsche und wusch ihn mit Äther, bis dieser ungefärbt ablief. Zur Zerlegung des gewaschenen Oxoniumsalzes überführte man es mit 15 ml Chloroform in einen Schütteltrichter, wobei ein kleiner Teil mit grüngelber Fluoreszenz in Lösung ging, und schüttelte mit wenig gesättigter Natriumbicarbonatlösung, woraufhin sich das freie Flavon der organischen Phase löste und die grüngelbe Fluorescenz verschwand. Die Chloroformphase wurde mit Wasser neutral gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Das erhaltene, grüne Kristallpulver lieferte, aus 10 ml Methanol umgelöst, 260 mg (55,6 % d. Th.) schwach gelbe Nädelchen vom Schmp. 174-179°. Dünnschichtchromatographisch war in Benzol/Aceton, 9 + 1, neben dem Fleck des gewünschten Produktes mit R_F 0,41 noch ein kleinerer Fleck mit R_F 0,15 zu erkennen, welcher

vermutlich dem angulären Produkt, 5. 3'. 4'-Trimethoxy-flavon, zukommt.

b) Durch Decarboxylierung von XXIIIc : 178 mg (5 mMol) XXIIIc wurden in 1 ml Pyridin nach Zusatz von einem Tropfen Piperidin am Steigrohr zum Sieden erhitzt, bis nach 2 Stdn. dünnschichtchromatographisch in Benzol/Eisessig, 95 + 5, kein Ausgangsprodukt mehr zu sehen war. Beim Stehen über Nacht schieden sich 100 mg (64,1 % d.Th.) gelbe Kristalle vom Schmp. 177-181,5° ab. Einmaliges Umlösen aus Benzol erhöhte den Schmp. auf 181,5 - 182°. Das Gemisch mit dem nach a) erhaltenen Produkt schmolz von 178-181° (Lit. Schmp. 176° [42]).

8. 3'-Dimethoxy-4'-benzyloxy-6-methyl-flavon (XVIb).

1 g (2,3 mMol) XVb wurden in einem eisgekühlten Kölbchen mit einer Mischung aus 6 ml Acetylchlorid und 20 Tropfen 70 proz. $HClO_4$ übergossen. Unter lebhafter Reaktion entstand zunächst eine braune Lösung, aus der sich schnell reichlich gelbgrüne Kristalle abschieden. Man versetzte innerhalb 2 Min. mit 10 ml Äther und sammelte auf einer Nutsche. Man wusch das Produkt noch mit etwas Äther, suspendierte es in einem Schütteltrichter in 20 ml Chloroform und schüttelte schließlich zur Zerlegung des Oxoniumsalzes mit einigen ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung. Die neutral gewaschene, über Natriumsulfat getrocknete Chloroformphase hinterließ beim Eindampfen 700 mg (71 % d.Th.) gelbe Kristalle, die bei 187-189° schmolzen. Eine Probe, die einmal aus Chlorbenzol und zweimal aus Eisessig unter Zusatz von Kohlepulver umgelöst worden war, lieferte schwach gefärbte Kristalle von XVIb , die bei 192-194° schmolzen.

1,630 mg Substanz: 4,477 mg CO_2 ; 0,812 mg H_2O.

$C_{25}H_{22}O_5$ (402,45) Ber.: C = 74,61 % H = 5,52 %
Gef.: C = 74,95 % H = 5,58 %

Erfolglose Hydrierungsversuche zur Darstellung von 8.3'-Dimethoxy-4'-benzyloxy-6-methyl-flavanon.

1. Durch Tieftemperaturreduktion mit $LiAlH_4$ in THF.
2. Durch Reduktion mit $LiAlH_4$ bei Zimmertemperatur.
3. Durch Reduktion mit $NaBH_4$ in THF.

Auch nach Tagen war das Ausgangsmaterial nahezu vollständig vorhanden.

4. Durch katalytische Hydrierung mit $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator in Aceton bzw. Methanol.
5. Durch katalytische Hydrierung mit PtO_2 in Eisessig. Es konnte jeweils nur XVII isoliert werden.

4'-Hydroxy-8.3'-dimethoxy-6-methyl-flavon (XVII).

Die siedende Lösung von 2 g (5 mMol) XVIb in 40 ml Eisessig wurde mit 30 ml siedender, 48 proz. wäßriger HBr-Lösung vereinigt, die Mischung eine Minute im Sieden gehalten und dann sofort in 400 ml Eiswasser eingegossen. Der gelbe, kristalline Niederschlag wog nach dem Abnutschen, Waschen mit Wasser und Trocknen 1,4 g (90 % d. Th.) und schmolz bei 227-230° unter Braunfärbung.

Dasselbe Produkt wurde als ausschließliches Reaktionsprodukt erhalten bei dem Versuch, XVIb mit $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator in Methanol bzw. Aceton bei Normaldruck zum entsprechenden Flavanon zu hydrieren.

8,3'-Dimethoxy-4'-acetoxy-6-methyl-flavon (XVIII).

Die Lösung von 1,4 g (4,5 mMol) XVII in 10 ml Eisessig wurde nach dem Zusatz von 10 ml Essigsäureanhydrid und 0,5 g Natriumacetat eine Minute zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurde die Mischung kräftig mit 50 ml Eiswasser geschüttelt. Das ausgeschiedene Produkt nahm man in 20 ml Äther auf, wusch die Ätherphase zweimal mit Wasser, dreimal mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und wiederum zweimal mit Wasser. In der Ätherphase kam es zur Abscheidung feinster, gelbstichiger Nädelchen, die auf einer Nutsche gesammelt wurden. Man erhielt 1,45 g (91,2 % d.Th.) Produkt vom Schmp. 212-214°. Durch einmaliges Umlösen aus Aceton und zweimaliges Kristallisieren aus Eisessig unter Zusatz von Kohlepulver stieg der Schmp. auf 215-217°.

3,101 mg Substanz: 7,674 mg CO_2 ; 1,436 mg H_2O.

$C_{20}H_{18}O_6$ (354,51) Ber.: C = 67,80 % H = 5,12 %
Gef.: C = 67,53 % H = 5,18 %

Hydrierungsversuch mit XVIII.

300 mg XVIII wurden heiß in 40 ml Aceton gelöst und nach Zusatz von 300 mg $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator 10 Tage bei 200 atü hydriert. Danach wurde über eine Schicht von Celite abgenutscht und die braune Lösung über eine kurze Aluminiumoxid-Säule gegeben. Nach dem Abziehen des Acetons blieb ein öliger Rückstand, der in wenig Chloroform aufgenommen wurde. Die Chloroformlösung schüttelte man zweimal mit 2n NaOH, anschließend dreimal mit Wasser und trocknete sie über Natriumsulfat. Das beim Eindampfen der Lösung erhaltene Öl zeigte bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung

mit Benzol / Aceton, 9 + 1, im wesentlichen 3 Flecken: Substanz A mit R_F 0,11 , vermutliches Flavanol, sichtbar infolge roter Halochromie nach dem Besprühen der DC-Platte mit konz. Schwefelsäure; Substanz B mit R_F 0,16: identisch mit Ausgangsmaterial; Substanz C mit R_F 0,36 , vermutliches Flavanon, mit blauer Fluorescenz unter der UV-Lampe sichtbar. Bei der anschließenden Chromsäure-Oxydation des Öls in Pyridin war die Substanz A innerhalb einer Minute nicht mehr nachzuweisen, dafür schien sich der Fleck mit R_F 0,36 vergrößert zu haben. Das IR-Spektrum, aufgenommen von den wenigen mg des plastischen Produkts, die nach dem Aufarbeiten des Oxydationsansatzes gewonnen wurden, erhärtete die Annahme der Bildung von Flavanonprodukt nicht eindeutig, da die Keto-Bande bei 5,9 μ nicht stark ausgeprägt war.

B) Flavon-3-carbonsäuren und Derivate.

1. Darstellung von Flavon-3-carbonsäuren.

ß-(3-Methoxy-phenoxy)-α-carboxy-zimtsäure (XXIIa).

Das Gemisch von 43,4 g (0,1 Mol) VIId mit 24,6 g (0,2 Mol) Resorcinmonomethyläther und 70 g (0,51 Mol) Kaliumcarbonat in 120 ml trockenem Aceton wurde 8 Stdn. unter Rühren, Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß gekocht. Danach wurden die Salze durch 10 minutliches Zentrifugieren in einer präparativen STOCK-Zentrifuge abgetrennt, der Niederschlag noch 2 mal mit je 0,2 l Aceton aufgeschlämmt und die Suspension jeweils erneut zentrifugiert. Die vereinigten Acetonauszüge wurden i. Vak. vom Lösungsmittel befreit. Das zurückbleibende, gelbbraune, zähe Öl wurde in 130 ml Spiritus aufgenommen. Nach Zugabe von 60 ml 50 proz. Natronlauge wurde über Nacht geschüttelt. Anderntags zog man den Spiritus i. Vak. weitgehend ab, nahm den schmierigen Rückstand in 150 ml Wasser auf und säuerte mit konz. Salzsäure im Eisbad vorsichtig bis p_H 7 an. Man schüttelte 2 mal mit je 100 ml Äther und gewann daraus 18 g (0,15 Mol) Resorcinmonomethyläther zurück. Die wäßrige Lösung wurde vorsichtig weiter bis p_H 3 angesäuert. Es fielen 8,9 g (0,073 Mol) reine Benzoesäure an, entstanden als Spaltprodukt von Benzoylmalonsäure-diäthylester bei der Verseifung. Benzoylmalonsäure-diäthylester war in großer Menge bei der dünnschichtchromatographischen Untersuchung des Alkylierungsansatzes zu erkennen. Als die wäßrige Lösung nun noch weiter bis p_H 1 angesäuert wurde, fiel das gewünschte Produkt zusammen mit noch etwas Benzoesäure als Öl an, das man in 150 ml Äther aufnahm. Durch fünfmaliges Extrahieren der Ätherlösung mit je 25 ml gesät-

tigter Natriumbicarbonatlösung und Ansäuern der vereinigten Bikarbonatlösungen konnten 5 g (15,9 % d.Th.) eines weitgehend angereicherten, zunächst öligen, dann erstarrenden Produktes gewonnen werden, welches durch Ringschluß zu XXIIIa charakterisiert wurde.

Bei einem Alkylierungsansatz, der analog obigem Ansatz mit 41,8 g (0,1 Mol) VIIa bis zur Verseifung durchgeführt worden war, fielen bei der Aufarbeitung des nach dem Alkylieren erhaltenen Öls 23,4 g (0,085 Mol) farblose Rauten vom Schmp. 54-56° an. Die Kristalle enthielten Schwefel; durch alkalische Verseifung wurde Resorcinmonomethyläther erhalten. Die Entstehung des Toluolsulfonesters des Resorcinmonomethyläthers (Lit.Schmp. 55-57° [48]) ließ sich unter Berücksichtigung des ebenfalls beobachteten Benzoylmalonsäurediäthylesters durch eine Umesterungsreaktion erklären.

3.4-Dimethoxy-ß-(3'-methoxy-phenoxy)-α-carboxy-zimtsäure (XXIIc).

a) Durch Alkylieren von Resorcinmonomethyläther mit VIIb und Verseifung des Reaktionsproduktes: Die gut gerührte Mischung von 14,34 g (0,03 Mol) VIIb, 4,9 g (0,039 Mol) Resorcinmonomethyläther und 15 g (0,11 Mol) entwässertem Kaliumkarbonat in 100 ml trockenem Aceton wurde unter Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß 9 Stdn. zum Sieden erhitzt. Der Ansatz wurde heiß abgenutscht, die Salze auf der Nutsche mit warmem Aceton nachgewaschen und die vereinigten Acetonlösungen i.Vak. eingedampft. Das zurückbleibende, gelbe Öl nahm man in 60 ml Spiritus auf, setzte vor-

sichtig 30 ml 50 proz. Natronlauge zu und schüttelte über Nacht. Anderntags wurde der Spiritus i. Vak. weitgehend abgezogen, der schmierige Rückstand in 100 ml Wasser aufgenommen und das Gemisch im Eisbad vorsichtig mit konz. Salzsäure bis p_H 7 angesäuert. Man schüttelte zweimal mit je 50 ml Äther, um den angefallenen Resorcinmonomethyläther zu entfernen, säuerte die Wasserphase weiter bis p_H an und nahm die ausgefallenen Säuren in 60 ml Äther auf. Die mit Wasser gewaschene Ätherlösung wurde mehrmals mit je 20 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung extrahiert. Die getrennt gehaltenen Bicarbonatlösungen säuerte man einzeln mit konz. Salzsäure an. Die Erstausschüttlung erbrachte 1,2 g (10,8 % d. Th.) graues Kristallpulver, welches, wie die dünnschichtchromatographische Untersuchung mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, zeigte, neben dem gewünschten Produkt mit R_F 0,11 noch etwas Veratrumsäure mit R_F 0,33 enthielt. Die folgenden Ausschüttelungen enthielten neben viel Veratrumsäure nurmehr wenig, schließlich gar kein gewünschtes Produkt mehr.

b) Durch Alkylieren von Resorcinmonomethyläther mit VIIe und Verseifung des Reaktionsproduktes: Die Mischung von 14,82 g (0,03 Mol) VIIe, 4,9 g (0,039 Mol) Resorcinmonomethyläther und 15 g (0,11 Mol) entwässertem Kaliumcarbonat in 100 ml trockenem Aceton wurde unter Rühren, Rückfluß und Feuchtigkeitsausschluß 6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Bei der Aufarbeitung, wie unter a) angeführt, wurden aus der ersten Bicarbonatausschüttelung 2,2 g (19,5 % d. Th.) kristallines Produkt vom Schmp. 137-140° (Decarboxylierung) gewonnen. Dünnschichtchromatographisch war nur die Dicarbonsäure mit R_F 0,11 zu sehen. Die weiteren Ausschüttelungen enthielten wiederum nurmehr wenig bis gar keine Dicarbonsäure.

XXIIc wurde durch Ringschluß zu XXIIIc charakterisiert, weil die vollständige Abtrennung der Veratrumsäure nur unter erheblichem Substanzverlust möglich gewesen wäre.

Natriumsalz der ß-(3-Benzyloxy-phenoxy)-α-carboxy-zimtsäure (XXIIb-Natriumsalz).

Die Mischung von 130,2 g (0,3 Mol) VIId, 90 g (0,45 Mol) Resorcinmonobenzyläther und 210 g (1,52 Mol) entwässertem Kaliumcarbonat in 300 ml trockenem Aceton wurde unter Rühren 8 Stdn. unter Rückfluß gekocht. Die durch Zentrifugieren abgetrennten Salze wurden noch zweimal mit je etwa 200 ml Aceton extrahiert. Die vereinigten Acetonlösungen wurden i. Vak. vom Lösungsmittel befreit, der gelbe, ölige Rückstand in 300 ml Spiritus aufgenommen und nach Zugabe von 100 ml 50 proz. Natronlauge über Nacht geschüttelt. Anderntags wurde wiederum zentrifugiert, der Salzrückstand zur Befreiung von beigemengtem p-Methoxy-benzol-sulfonsäureester des Resorcinmonobenzyläthers zweimal mit je 200 ml Spiritus und zweimal mit je 200 ml Chloroform digeriert. Anschließend versetzte man den gereinigten Rückstand mit überschüssiger 2n Salzsäure und nahm die freigesetzte Säure in 100 ml Chloroform auf. Beim Schütteln der einmal mit Wasser gewaschenen Chloroformphase mit etwa 100 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung fielen lange, farblose Nadeln an, welche abgenutscht und getrocknet 16,2 g (12,5 % d. Th.) wogen.

Zur Bestimmung des Natriumgehalts wurden 72,1 mg Substanz in 3 ml neutralisiertem Acetanhydrid mit n/10 $HClO_4$ gegen Malachitgrün titriert.

72,1 mg Substanz: 3,18 ml n/10 $HClO_4$

$Na_2C_{23}H_{16}O_6$ (434,36) Ber.: Na = 10,6 %
Gef.: Na = 10,15 %

7-Methoxy-flavon-3-carbonsäure (XXIIIa).

19,8 g des Produktes, welches bei einem 0,3 Mol-Ansatz zur Darstellung von XXIIa angefallen war, und das noch etwas Benzoesäure enthielt, wurden in eine eisgekühlte Mischung aus 40 ml Acetylchlorid und 60 Tropfen 70 proz. Perchlorsäure anteilweise eingetragen. Nach halbstündigem Stehen wurde der reichlich gebildete, grüngelbe, kristalline Niederschlag auf einer Nutsche von der braunen Mutterlauge befreit und mit 50 ml Äther gewaschen. Das Produkt wurde zusammen mit dem in der Mutterlauge nachgefallenen Niederschlag zur Zerlegung des Oxoniumsalzes mit 60 ml Wasser digeriert und erneut auf einer Nutsche gesammelt. Das an der Luft getrocknete, grauweiße Kristallpulver wurde aus 50 ml Eisessig umgelöst. Es fielen 8,6 g farblose Nadeln vom Schmp. 212-214° an. Ausbeute: 9,7 % d.Th. bezogen auf VIId.

2,223 mg Substanz: 5,585 mg CO_2 ; 0,781 mg H_2O.

$C_{17}H_{12}O_5$ (296,29) Ber.: C = 68,91 % H = 4,08 %
Gef.: C = 68,57 % H = 3,93 %

55,1 mg Substanz: 1,83 ml n/10 KOH.

Ber. Äquivalentgewicht : 296,29
Gef. Äquivalentgewicht : 291,73

Acetanhydrid der 7-Benzyloxy-flavon-3-carbonsäure (XXIIIb-Acetanhydrid)

45 g (0,11 Mol) XXIIb-Natriumsalz wurden anteilweise in eine eiskalte Mischung aus 160 ml Acetylchlorid und 170 Tropfen 70 proz. Perchlorsäure eingetragen. Nach halbstündigem Stehen wurde der reichlich gebildete, gelbgrüne Niederschlag auf einer Nutsche gesammelt und mit 60 ml Äther gewaschen. Zur Zerlegung des Oxoniumsalzes wurde der Niederschlag zusammen mit aus der Mutterlauge nachgefallenem Produkt mit 50 ml Wasser behandelt. Auf einer Nutsche gesammelt, mit Wasser gewaschen und an der Luft getrocknet, wurden 28 g (61,5 % d.Th.) farbloses, körniges Kristallisat erhalten, welches um 190-205° unter Gasentwicklung schmolz. Beim Umlösen von 3,7 g Kristallisat aus 50 ml Eisessig erhielt man 3,2 g gelbliche Prismen, die bei 209-210,5° schmolzen.

3,009 mg Substanz: 8,00 mg CO_2 ; 1,176 mg H_2O.

$C_{25}H_{18}O_6$ (414,42) Ber.: C = 72,46 % H = 4,38 %
Gef.: C = 72,56 % H = 4,37 %

7.3'.4'-Trimethoxy-flavon-3-carbonsäure (XXIIIc).

1,8 g (4,8 mMol) XXIIc wurden anteilweise in eine Mischung von 15 ml Acetylchlorid und 16 Tropfen 70 proz. Perchlorsäure eingetragen. Es trat augenblickliche Reaktion unter Bildung eines gelbgrünen Niederschlags ein. Nach einer Viertelstunde wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ml Äther versetzt und die Kristalle auf einer Nutsche gesammelt. Zur Zerlegung des Oxoniumsalzes wurde der Nutschenrückstand in 30 ml gesättigter Natriumbicarbonatlösung heiß gelöst. Die abgekühlte Lösung säuerte man durch Zugabe von fester Weinsäure

an. Man nahm die ausgeschiedene Säure in 70 ml Chloroform auf, schüttelte die Chloroformlösung mit 30 ml Wasser, trocknete sie über entwäss. Natriumsulfat und dampfte i. Vak. ein. Der 1,4 g betragende, gelbe, kristalline Rückstand sinterte ab 190° und schmolz bei 197-199°; dünnschichtchromatographisch waren mit Benzol/Eisessig, 95 + 5, ein großer Fleck mit R_F 0,13 sowie zwei kleinere Flecken mit R_F 0,08 bzw. 0,36 zu sehen. Beim Umlösen aus 80 ml Toluol bzw. wenig Eisessig wurden 0,93 g (54,5 % d. Th.) gelbgrüne Kristalle vom Schmp. 112-114° mit einheitlichem Fleck von R_F 0,13 erhalten.

3,147 mg Substanz: 7,301 mg CO_2 ; 1,373 mg H_2O.

$C_{19}H_{16}O_7$ (356,32) Ber.: C = 64,04 % H = 4,53 %
Gef.: C = 63,31 % H = 4,88 %

71,3 mg Substanz: 2,07 ml n/10 KOH.
Ber. Äquivalentgewicht : 356,3
Gef. Äquivalentgewicht : 344,8

7-Methoxy-flavon-3-carbonsäure-methylester (XXXa).

5 g (17 mMol) XXIIIa wurden in 70 ml Chloroform heiß gelöst und der erkalteten Lösung unter einem Abzug nach Zugabe von 70 ml Methanol unter Schütteln in Anteilen soviel einer frisch bereiteten, ätherischen Diazomethanlösung [43] zugesetzt, bis die gelbe Färbung der Lösung bestehen blieb und bei weiterer Zugabe keine spontane Gasentwicklung mehr erfolgte. Nach Abziehen des Lösungsmittelgemisches am Rotationsverdampfer erhielt man 5,3 g gelbe Kristalle vom Schmp. 157-158,5°, die dreimal aus wenig Methanol umgelöst, 5,1 g (97 %

d. Th.) farblose, glänzende Kristalle vom Schmp. 161,5 - 163° ergaben.

UV-Absorption in Methanol:

λ_{max} : 302 mμ ($\varepsilon = 48,2 \cdot 10^3$)
λ_{min} : 271 mμ ($\varepsilon = 24 \cdot 10^3$)
λ_{max} : 247 mμ ($\varepsilon = 73,5 \cdot 10^3$)
λ_{min} : 226 mμ ($\varepsilon = 44,8 \cdot 10^3$)

IR-Spektrum:

Esterbande bei 5,68μ , Ketobande bei 6,08μ.

2,433 mg Substanz: 6,268 mg CO_2 ; 0,966 mg H_2O.

$C_{18}H_{14}O_5$ (310,31) Ber.: C = 69,67 % H = 4,55 %
Gef.: C = 70,31 % H = 4,44 %

7-Benzyloxy-flavon-3-carbonsäure-methylester (XXXb).

3,72 g (9 mMol) XXIIIb-Acetanhydrid wurden in 50 ml heißem Chloroform gelöst, der Lösung 50 ml Methanol zugesetzt und nach dem Erkalten sofort unter gutem Schütteln portionsweise soviel einer frisch bereiteten, ätherischen Diazomethanlösung [43] zugegossen, bis die Reaktionslösung gelb gefärbt blieb und weiterer Zusatz an Diazomethanlösung keine spontane Gasentwicklung mehr erkennen ließ. Die Lösungsmittel wurden i. Vak. entfernt. Der gelbe, kristalline Rückstand gab, aus 200 ml Spiritus umgelöst, 3,5 g (100 % d. Th.) nahezu farblose Nadeln vom Schmp. 154-155°. Zur Analyse gegeben wurde eine Probe, die nach weiterem zweimaligem Kristallisieren aus viel Methanol von 156,5 - 158° schmolz.

UV-Absorption in Methanol.

λ_{max} : 302 mμ ($\varepsilon = 55,5 \cdot 10^3$)
λ_{min} : 272 mμ ($\varepsilon = 29,7 \cdot 10^3$)
λ_{max} : 247 mμ ($\varepsilon = 80,3 \cdot 10^3$)
λ_{min} : 226 mμ ($\varepsilon = 49,4 \cdot 10^3$)

2,812 mg Substanz: 7,643 mg CO_2 ; 1,160 mg H_2O.

$C_{24}H_{18}O_5$ (386,41) Ber.: C = 74,60 % H = 4,70 %
Gef.: C = 74,17 % H = 4,62 %

2.) Basische Ester und Säureamide der 7-Alkoxy-flavon-3-carbonsäuren

7-Methoxy-flavon-3-carbonsäure-chlorid (XXIVa).

5,92 g (0,02 Mol) XXIIIa wurden mit 35 ml frisch destilliertem Thionylchlorid [34] übergossen und das Gemisch unter Feuchtigkeitsausschluß und Rückfluß im siedenden Wasserbad gekocht, bis die HCl-Entwicklung nach einer halben Stde. merklich nachgelassen hatte. Das überschüssige Thionylchlorid wurde i. Vak. entfernt. Zur Befreiung des gelben, kristallinen Rückstandes von anhaftendem Thionylchlorid wurde dreimal mit je 20 ml trockenem Benzol versetzt und das Benzol jeweils abgezogen. Durch Versetzen des nahezu geruchlosen Rückstandes mit einer Mischung aus gleichen Teilen Benzol und Ligroin wurden 4,8 g gelbe Kristalle vom Schmp. 146-148° erhalten, die bereits nach einigen Stdn. einen stärkeren Geruch nach HCl-Gas zu entwickeln schienen und deshalb in der Folgezeit sofort weiterverarbeitet wurden.

7-Methoxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylester (XXVa).

3,14 g (0,01 Mol) XXIVa wurden in 50 ml trockenem Benzol gelöst und dazu 3,51 g (0,03 Mol) ß-Diäthylamino-äthanol gegeben. Die Reaktionslösung wurde 3 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Abkühlen wurden 50 ml Äther zugefügt und die organische Phase im Scheidetrichter 8 mal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Anschließend wurde dreimal mit je 15 ml 1n Salzsäure extrahiert. Als die salzsaure Lösung mit fester Soda bis zur deutlich alkalischen Reaktion versetzt wurde, schied sich zunächst ein gelbes Öl ab, das beim anhaltenden Reiben mit einem Glasstab alsbald erstarrte. Man sam-

melte auf einer Nutsche, wusch mit etwas Wasser und erhielt nach dem Trocknen 2,5 g (64,1 % d.Th.) vom Schmp. 83-85°. Durch zweimaliges Umlösen aus 300 ml Benzin wurden 2,3 g farblose, glänzende Kristallschuppen vom Schmp. 96,5-97° erhalten.

198 mg Substanz: 5,01 ml n/10 $HClO_4$.

$C_{23}H_{25}NO_5$ (395,46) Ber.: N = 3,54 %
Gef.: N = 3,54 %

7-Methoxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylester-hydrochlorid.

1,19 g (3 mMol) XXVa wurden in 30 ml trockenem Äther gelöst und dazu unter gutem Rühren 4 ml eines mit HCl gesättigten Äthers zugetropft. Es wurden 1,25 g weißes Kristallpulver vom Schmp. 182-184° gewonnen.

81,7 mg Substanz: 1,90 ml n/10 $HClO_4$.

$C_{23}H_{26}ClNO_5$ (431,92) Ber.: N = 3,24 %
Gef.: N = 3,22 %

7-Methoxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylamid (XXVb).

Das aus 2,96 g (0,01 Mol) XXIIIa, wie vorstehend beschrieben, hergestellte Säurechlorid wurde in 50 ml trockenem Benzol gelöst und dazu unter Umschütteln in kleinen Anteilen eine Lösung von 4,64 g (0,04 Mol) ß-Diäthylamino-äthylamin in 30 ml trockenem Benzol zugetropft. Anfangs trat deutliche Erwärmung des Reaktionsgemisches ein,

gleichzeitig bildete sich ein voluminöser, brauner Niederschlag, der jedoch wieder in Lösung ging. Nach mehrstündigem Stehen wurden 50 ml Äther zugesetzt und die organische Lösung im Scheidetrichter 8 mal mit je 60 ml Wasser geschüttelt. Die organische Phase wurde anschließend einmal mit 30 ml, zweimal mit je 10 ml n Salzsäure geschüttelt. Beim Versetzen der vereinigten salzsauren Lösungen mit fester Soda schied sich ein gelbes Öl ab, das beim anhaltenden Reiben mit einem Glasstab erstarrte. Es wurden 3,4 g (86 % d.Th.) gelbliches, kristallines Produkt vom Schmp. 108-112° gewonnen. Zweimaliges Umlösen aus je 200 ml Ligroin lieferte 2,8 g gelbliche Kristallschuppen vom Schmp. 122,5 - 123,5°.

Hydrobromid von XXVb.

1 g (2,54 mMol) XXVb wurden in 15 ml Chloroform gelöst, dazu 0,5 g (3 mMol) 48 proz., wäßrige Bromwasserstofflösung in 10 ml Chloroform gegeben und die Mischung 5 Min. lang kräftig geschüttelt. Bei der Zugabe von 100 ml Äther schied sich ein leicht gelbes Öl ab. Dieses wurde in 10 ml heißem Isopropanol aufgenommen. Nach längerem Stehen der Lösung kam es zur Abscheidung von 1 g (83,3 % d.Th.) feinkristallinem Produkt, das bei 157-159° schmolz.

92,8 mg Substanz: 1,89 ml n/10 $HClO_4$.

$C_{23}H_{26}N_2O_4$ x HBr (475,40) Ber. Amin-N.: 2,95 %
Gef. Amin-N.: 2,85 %

7-Benzyloxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylester (XXVIa).

Das aus 7,44 g (18 mMol) XXIIIb-Acetanhydrid frisch bereitete

Säurechlorid wurde in 70 ml trockenem Benzol gelöst und die Lösung nach Zugabe von 7 g (0,06 Mol) ß-Diäthylamino-äthanol 1 Stde. unter Rückfluß zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wurden 50 ml Äther zugegeben und die organische Phase 8 mal mit je 50 ml Wasser gewaschen. Anschließend extrahierte man einmal mit 40 ml, zweimal mit je 20 ml n Salzsäure. Beim Versetzen der salzsauren Lösung mit überschüssiger Soda schied sich ein gelbes, nicht kristallisierendes Öl ab. Es wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann eingedampft. Man erhielt 8,3 g (97,5 % d.Th.) einer gelben, honigartigen Masse.

122,8 mg Substanz: 2,50 ml n/10 $HClO_4$.

$C_{29}H_{29}NO_5$ (471,55) Ber.: N = 2,97 %
Gef.: N = 2,85 %

7-Hydroxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylester (XXVIIa).

4,5 g $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator wurden in 40 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach Zugabe von 8,7 g (18,5 mMol) XXVIa in 100 ml Methanol wurde bei Normaldruck weiterhydriert. Innerhalb 2 Stdn. waren 530 ml Wasserstoff (Theorie 450 ml) aufgenommen. Es wurde über eine Schicht von Celite abgenutscht. Nach Abziehen des Methanols i.Vak. erhielt man 6 g (87,2 % d.Th.) eines gelben, glasig erstarrenden Produktes.

103,9 mg Substanz: 2,52 ml n/10 $HClO_4$.

$C_{22}H_{23}NO_5$ (381,42) Ber.: N = 3,68 %
Gef.: N = 3,48 %

7-Carbäthoxy-methoxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylester (XXVIIIa).

1 g (2,63 mMol) XXVIIa wurden in 30 ml trockenem Aceton gelöst, dazu 2 g entwässertes Kaliumcarbonat gegeben und die Mischung unter Rühren und Rückfluß 3/4 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nun wurden 15 Tropfen Bromessigsäure-äthylester, nach einer halben Stde. weitere 10 Tropfen, insgesamt 0,625 g (3,74mMol) zugesetzt. Nach 2 Stdn. war dünnschichtchromatographisch in Benzol / Methanol / Pyridin, 20 + 5 + 1, kein Ausgangsprodukt vom R_F 0,33 mehr feststellbar, dafür jedoch ein Hauptprodukt mit R_F 0,52 , sowie zusätzlich eine Substanz, die sich vom Startpunkt bis R_F 0,12 hochzog. Der Ansatz wurde über eine 0,5 cm dicke Schicht von Celite abgenutscht, anschließend das Filtrat i. Vak. eingedampft. Der gelbe, honigartige Rückstand löste sich nicht vollständig in 10 ml 2n Salzsäure. Die salzsaure Lösung wurde mit 10 ml Äther klargeschüttelt. Bei Zugabe von überschüssiger, fester Soda schied sich ein gelbliches Öl ab, das keinerlei Kristallisationsbereitschaft zeigte. Es wurde in Äther aufgenommen, die ätherische Lösung mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Äthers i. Vak. erhielt man 1 g (81,5 % d. Th.) Produkt.

53,4 mg Substanz: 1,08 ml n/10 $HClO_4$.

$C_{26}H_{29}NO_7$ (467,41) Ber.: N = 2,99 %
Gef.: N = 2,86 %

Bei dem Versuch, das Hydrochlorid von XXVIIIa herzustellen, fiel beim Versetzen der ätherischen Lösung des Amins mit HCl-gesättigtem Äther ein gelbes Öl an. Dieses löste sich klar in wenig Aceton. Als die acetonische Lösung bei Raumtemperatur langsam eindunstete, kam es zur Bildung eines zähen, milchig-weißen Rückstandes, der erneut in wenig Aceton aufgenommen wurde. Beim Eindunsten dieser Lö-

sung bildete sich, unterstützt durch anhaltendes Reiben mit einem Glasstab, ein farbloses, krümeliges Kristallpulver, das sich mit saurer Reaktion in Wasser löste, und welches obendrein in Säuren und Laugen gleichermaßen gut löslich war. Die Substanz schmolz bei 146-149°. Die Äquivalentgewichtsbestimmung legte die Vermutung nahe, daß es sich bei dem angefallenen Produkt um das Hydrochlorid des durch Esterspaltung entstandenen 7-Carboxy-methoxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylesters (XXIX) handelte.

107,9 mg Substanz: 2,25 ml n/10 $HClO_4$.

$C_{24}H_{26}ClNO_7$ (475,92) Ber. Äquivalentgewicht : 475,92
Gef. Äquivalentgewicht : 479,55

7-Benzyloxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylamid (XXVIb).

Das aus 7,42 g (18 mMol) XXIIIb-Acetanhydrid frisch bereitete Säurechlorid wurde in 70 ml trockenem Benzol gelöst und dazu eine Lösung von 3,5 g (0,03 Mol) ß-Diäthylamino-äthylamin in 30 ml Benzol langsam unter gutem Schütteln gegeben. Als nach zweistündigem Stehen 120 ml Äther zugesetzt wurden, fielen 5,62 g (66,5 % d. Th.) gelbes Kristallisat vom Schmp. 146-148° an. Durch Kristallisieren aus Ligroin/Benzol, 150 + 30, erhielt man ein Produkt vom Schmp. 147,5-148,5°.

95,4 mg Substanz: 2,01 ml n/10 $HClO_4$.

$C_{29}H_{30}N_2O_4$ (470,57) Ber.: Amin-N = 2,98 %
Gef.: Amin-N = 2,95 %

7-Hydroxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylamid (XXVIIb).

3 g $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator wurden in 30 ml Methanol bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach Zugabe von 8,3 g (0,0176 Mol) XXVIb in 160 ml Methanol wurden bei Normaldruck innerhalb 90 Min. 515 ml Wasserstoff (Theorie 450 ml) aufgenommen. Die gelbe Lösung wurde über eine Schicht von Celite abgenutscht und das Filtrat i. Vak. eingedampft. Man erhielt 6,5 g (97 % d. Th.) gelbliches, glasig erstarrendes Produkt.

75,5 mg Substanz: 1,90 ml n/1o $HClO_4$.

$C_{22}H_{24}N_2O_4$ (380,38) Ber.: Amin-N = 3,68 %
Gef.: Amin-N = 3,51 %

7-Carbäthoxy-methoxy-flavon-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylamid (XXVIIIb).

6,5 g (0,017 Mol) XXVIIb wurden in 100 ml trockenem Aceton gelöst, 6 g entwässertes Kaliumkarbonat zugesetzt und die Mischung unter Rühren und Rückfluß 3/4 Stdn. zum Sieden erhitzt. In Abständen von jeweils 20 Min. wurden je 40 Tropfen Bromessigsäure-äthylester, entsprechend 3 g (0,017 Mol) zugegeben. 1 1/2 Stdn. nach Zugabe des letzten Anteils war dünnschichtchromatographisch in Aceton/Pyridin, 40 : 1, als Fließmittel kein Ausgangsmaterial mit R_F 0,08 mehr zu erkennen. Das gewünschte Produkt zeigte einen unter der UV-Lampe blau fluoreszierenden Fleck mit R_F 0,2. Der Ansatz wurde über eine Schicht von Celite filtriert. Nach Abziehen des Acetons blieb ein gelbbraunes Öl zurück, das in 30 ml 2n Salzsäure gelöst wurde. Die salzsaure Lösung wurde zur Klärung mit 20 ml Äther geschüttelt. Auf Zusatz von überschüssiger Soda zu der sauren Lösung fiel wiederum ein

Öl an, das in 70 ml Äther aufgenommen wurde. Nach dem Waschen, Trocknen über Natriumsulfat und Eindampfen der ätherischen Lösung erhielt man einen zähen, glasig erstarrenden Rückstand. Dieser wurde mit 150 ml Ligroin ausgekocht, wobei sich aus der Lösung nach dem Dekantieren beim Erkalten ein Kristallniederschlag absetzte. Mit der abgenutschten Mutterlauge wurde erneut ausgekocht. Dieses Verfahren wurde dreimal wiederholt. Insgesamt sammelte man 5,8 g (73 % d.Th.) kristallines, leicht gelbes Produkt. Noch zweimal aus viel Ligroin umgelöstes Amid schmolz bei 92-93°.

100,3 mg Substanz: 2,136 ml n/10 $HClO_4$.

$C_{26}H_{30}N_2O_6$ (466,53) Ber.: Amin-N = 3,01 %
Gef.: Amin-N = 2,99 %

Tartrat von XXVIIIb.

Zu der Lösung von 1,4 g (0,003 Mol) XXVIIIb in 75 ml trokkenem Äther wurden 225 mg (0,003 Äquivalent) Weinsäure, in 90 ml trockenem Äther gelöst, innerhalb 2 Stdn. unter Rühren zugetropft. Der farblose, feinkristalline, leicht hygroskopische Niederschlag wurde auf einer Nutsche gesammelt, mit etwas Äther gewaschen und sofort im Vakuumexsiccator über P_2O_5 getrocknet. Man erhielt 1,52 g (93,8 % d.Th.) Kristallpulver, das ab 60° zu erweichen begann, bei 110° geschmolzen war und sich ab 120° zersetzte.

61,3 mg Substanz: 1,07 ml n/10 $HClO_4$.

$C_{28}H_{33}N_2O_9$ (541,58) Ber. Amin-N = 2,60 %
Gef. Amin-N = 2,45 %

3.) Hydrierungsprodukte von 7-Alkoxy-flavon-3-carbonsäure-methylestern.

7-Methoxy-flavanon-3-carbonsäure-methylester-(trans-2.3) (XXXI).

a) Durch Tieftemperaturreduktion von XXXa mit $LiAlH_4$:

500 mg (1,61 mMol) XXXa wurden in 20 ml trockenem THF gelöst und in einem 100 ml Dreihalskolben unter Rühren und Feuchtigkeitsausschluß in kleinen Anteilen mit einer Suspension von 500 mg (13,2 mMol) $LiAlH_4$ in 20 ml THF versetzt. Als Kältebad diente eine Aceton-Trockeneis-Kältemischung. Da bereits nach einer halben Stde. dünnschichtchromatographisch mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, kein Ausgangsmaterial mehr feststellbar war, wurde die Reaktion nach einer Stde. abgebrochen, indem das überschüssige $LiAlH_4$ durch vorsichtige, tropfenweise Zugabe von 5 ml Eisessig im Kältebad zerstört wurde. Die gelbe Emulsion wurde mit 200 ml Äther versetzt und die Mischung anschließend nacheinander zweimal mit je 100 ml einer 5 proz. Seignettesalzlösung, zweimal mit je 50 ml 2n NaOH, sowie dreimal mit je 50 ml Wasser geschüttelt. Nach dem Eindampfen der über Magnesiumsulfat getrockneten, organischen Phase verblieb ein gelber, teilweise kristalliner Rückstand. Er wurde in 12 ml kochendem Methanol gelöst. Aus der filtrierten Methanollösung kristallisierten beim mehrstündigen Stehen 265 mg (53 % d.Th.) farblose, glänzende Plättchen vom Schmp. 154-156,5°. Weiteres Kristallisieren aus Methanol erhöhte den Schmp. nicht mehr.

b) Durch Reduktion von XXXa mit $NaBH_4$ in trockenem THF [19]:

Zu der Lösung von 500 mg (1,61 mMol) XXXa in 12 ml trockenem THF wurden 500 mg (13,2 mMol) $NaBH_4$ gegeben. Es trat sofortige

Reaktion unter lebhaftem Aufbrausen ein. Nach 2 Min. gab man 20 ml Aceton hinzu, filtrierte die Lösung und dampfte die Lösungsmittel i. Vak. ab. Der gelbe, kristalline Rückstand wurde in 100 ml Äther aufgenommen, die erhaltene Lösung dreimal mit je 20 ml Wasser gewaschen, welches sich gelb färbte, über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingedampft. Nach dem Umlösen des farblosen, kristallinen Rückstandes aus 15 ml Methanol erhielt man 255 mg (51 % d. Th.) farblose Plättchen vom Schmp. 154-156°. Die Substanz war dünnschichtchromatographisch mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, als unter der UV-Lampe blau fluorescierender Fleck mit R_F 0,44 beobachtet worden. Bei einem Ansatz, der längere Zeit gestanden hatte, war dieser Fleck merklich kleiner, dafür konnte mit R_F 0,32 ein allmählich anwachsender Fleck beobachtet werden, der nach dem Besprühen der DC-Platte mit konz. Schwefelsäure bei 120° mit violetter Halochromie sichtbar wurde, und auf gebildetes Flavanolprodukt zurückzuführen war.

c) Durch katalytische Hydrierung von XXXa mit $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator [12] in Aceton: 0,5 g $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator wurden in 20 ml Aceton bis zur Schwarzfärbung vorhydriert. Nach Zugabe von 0,5 g (1,61 mMol) XXXa in 30 ml Aceton wurde 2 Stdn. bei Normaldruck weiterhydriert. Man nutschte über eine Schicht von Celite ab, dampfte das Filtrat i. Vak. ein und kristallisierte den Rückstand aus 12 ml Methanol. Man erhielt 260 mg Kristalle vom Schmp. 154-158°, sowie nach dem Einengen der Mutterlauge 160 mg, die von 144-158° schmolzen, und die ein Gemisch von Flavanon und Flavanol-Verbindung darstellten. Die 260 mg Kristalle erbrachten nach dem abermaligen Umlösen aus 10 ml Methanol 210 mg (42 % d. Th.) dünnschichtchromatographisch reine Flavanonverbindung vom Schmp. 154-156°.

d) Durch Oxydation von XXXIIa mit CrO_3 in Pyridin [20]:

20 mg (0,64 mMol) XXXIIa wurden in 8 Tropfen über KOH getrocknetem Pyridin gelöst und die Lösung in eine Mischung aus 30 mg CrO_3 und 8 Tropfen Pyridin eingetragen. Bereits nach 5 Min. war dünnschichtchromatographisch mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, beim Besprühen mit konz. Schwefelsäure von dem Ausgangsprodukt mit R_F 0,32 nichts mehr zu sehen, wohingegen das Oxydationsprodukt sich mit seinem blau fluorescierenden Fleck mit R_F 0,44 zu erkennen gab.

UV-Spektrum in Methanol.

λ_{max} : 342 mμ ($\varepsilon = 31,2 \cdot 10^3$)

λ_{min} : 303 mμ ($\varepsilon = 20,2 \cdot 10^3$)

λ_{max} : 270 mμ ($\varepsilon = 36 \cdot 10^3$)

λ_{min} : 252 mμ ($\varepsilon = 25,8 \cdot 10^3$)

IR-Spektrum.

Esterbande bei 5,68 μ , Ketobande bei 5,95 μ .

2,720 mg Substanz: 6,882 mg CO_2 ; 1,250 mg H_2O.

$C_{18}H_{16}O_5$ (312,33) Ber.: C = 69,22 % H = 5,16 %

Gef.: C = 69,05 % H = 5,14 %

4-Hydroxy-7-methoxy-flavan-3-carbonsäure-methylester (XXXIIa).

a) Durch katalytische Hydrierung von XXXa mit $Pd(OH)_2$/$BaSO_4$-Katalysator [12] in Methanol: 9 g (29 mMol)

XXXa wurden bei Anwesenheit von 4,5 g $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator in 250 ml Methanol an der Parr-Apparatur bei 3-4 atü hydriert. Nach 18 Stdn. erfolgte keine Wasserstoffaufnahme mehr und dünnschichtchromatographisch war mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, weder Flavon- noch Flavanon-Verbindung zu erkennen. Es wurde über eine Schicht von Celite abgenutscht. Nach dem Einengen des Filtrats auf etwa 20 ml konnten lediglich 2 g farblose Nadeln vom Schmp. 182-184° isoliert werden. Die Hauptmenge des in Methanol schwer löslichen Produktes erhielt man erst, als man die Filterschicht mit viel Aceton digerierte. Als die Acetonlösung eingedampft und der gelbe, kristalline Rückstand aus Methanol umgelöst wurde, fielen weitere 6,7 g dünnschichtchromatographisch reines Produkt an, so daß die Gesamtausbeute 8,7 g (97 % d.Th.) betrug.

Die guten Ausbeuten wie im obigen Ansatz wurden nicht mehr annähernd erreicht, als später eine neue Charge an Katalysator herangezogen werden mußte.

b) Durch Reduktion von XXXa mit $NaBH_4$ in Methanol [19]:

4 g (12,9 mMol) XXXa wurden in 80 ml Methanol suspendiert. Dazu kamen 2,5 g (66 mMol) $NaBH_4$ in 3 Portionen. Es trat jeweils heftige Reaktion ein, weshalb, um eine zu starke Erwärmung des Reaktionsgemisches zu vermeiden, unter der Wasserleitung gekühlt wurde. Es entstand zwischendurch eine klare Lösung, jedoch begann sich das Reaktionsprodukt sehr schnell in Form farbloser Nadeln abzuscheiden. Nach halbstündigem Stehen wurde von der gelben Mutterlauge abge-

nutscht. Man erhielt 2,8 g Rohprodukt vom Schmp. 170-175°. Aus 20 ml Methanol wurden 2,1 g (52 % d. Th.) Nadeln vom Schmp. 181-184° erhalten. Die Kristalle zeigten dünnschichtchromatographisch mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, mit konz. Schwefelsäure den bekannten Fleck mit R_F 0,32. Die Mutterlauge ließ noch etwas gewünschtes Produkt erkennen; neben etwas Flavenverbindung mit R_F 0,82 und einem kleinen unbekannten Fleck mit R_F 0,23 war als größter Fleck mit R_F 0,21 eine unbekannte Substanz enthalten, die sich nach Besprühen der Platte mit konz. Schwefelsäure als purpurroter Fleck zu erkennen gab. Die Mutterlauge wurde nach Zugabe von 20 ml Aceton zur Zerstörung von überschüssigem $NaBH_4$ i. Vak. eingedampft und der Rückstand mit 40 ml Wasser und 50 ml Äther behandelt. Die neutral gewaschene Ätherphase wurde über $MgSO_4$ getrocknet. Nach dem Abziehen des Äthers hinterblieb ein weißer, schmieriger, kristalliner Rückstand. Durch Behandeln mit 10 ml Benzol fielen 0,85 g der kristallinen, unbekannten Substanz mit R_F 0,21 an, die von 130-145° schmolz.

UV-Spektrum in Methanol.

λ_{max} : 286 mμ ($\varepsilon = 10,2 \cdot 10^3$)

λ_{min} : 254 mμ ($\varepsilon = 1,2 \cdot 10^3$)

IR-Spektrum.

OH-Bande bei 2,7 μ, Esterbande bei 5,72 μ.

2,781 mg Substanz: 7,034 mg CO_2 ; 1,460 mg H_2O.

$C_{18}H_{18}O_5$ (314,34) Ber.: C = 68,78 % H = 5,77 %

Gef.: C = 69,03 % H = 5,88 %

7-Methoxy-Δ^3-flaven-3-carbonsäure-methylester (XXXIIIa).

Die Suspension von 3,14 g (10 mMol) XXXIIa in 30 ml Methanol wurde nach Zugabe von 10 Tropfen konz. Salzsäure etwa 10 Min. zum Sieden erhitzt, bis eine klare, grüne Lösung entstanden war. Beim Stehenlassen schieden sich alsbald 2,1 g grünstichige Kristalle vom Schmp. 81,5 - 83° ab. Beim Einengen von deren Mutterlauge auf 5 ml konnten weitere 0,5 g kristallines Produkt vom Schmp. 79-82° gewonnen werden. Dünnschichtchromatographisch war mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, ein unter der UV-Lampe schwach grünblau fluorescierender Fleck mit R_F 0,82 zu erkennen. Gesamtausbeute 2,6 g (88 % d. Th.).

UV-Spektrum in Methanol.

λ_{max} : 346 mμ ($\varepsilon = 43,6 \cdot 10^3$)

$\lambda_{Schulter}$: 318-309 mμ ($\varepsilon = 25,6\text{-}30,8 \cdot 10^3$)

λ_{min} : 275 mμ ($\varepsilon = 8,1 \cdot 10^3$)

λ_{max} : 253 mμ ($\varepsilon = 57 \cdot 10^3$)

λ_{min} : 232 mμ ($\varepsilon = 26,6 \cdot 10^3$)

2,761 mg Substanz: 7,353 mg CO_2 ; 1,359 mg H_2O.

$C_{18}H_{16}O_4$ (296,33) Ber.: C = 72,96 % H = 5,44 %

Gef.: C = 72,68 % H = 5,51 %

7-Methoxy-flavan-3-carbonsäure-methylester-(cis-2.3) (XXXIV).

a) Durch katalytische Hydrierung von XXXIIIa mit PtO_2 in Eisessig: 1,5 g (5,1 mMol) XXXIIIa wurden in 10 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 150 mg PtO_2 unter Normaldruck hydriert, bis nach 5 Stdn. dünnschichtchromatographisch mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, kein Ausgangsprodukt mehr nachweisbar war. Das nicht fluorescierende Hydrierungsprodukt mit R_F 0,65 zeigte beim Besprühen der Platte mit konz. Schwefelsäure violette Halochromie. Der Ansatz wurde in 30 ml Wasser gegossen und das milchige Produkt mit 50 ml Äther extrahiert. Die Ätherlösung wurde mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung neutral geschüttelt, anschliessend zweimal mit je 10 ml 2n NaOH behandelt und mit 4 mal 20 ml Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i. Vak. abgezogen. Es blieb ein schwach gelbes Öl zurück, das am Rande zu kristallisieren begann und beim Anspritzen mit 3 ml Methanol durchkristallisierte. Man gewann 900 mg (59,2 % d. Th.) farblose, feine Kriställchen vom Schmp. 72-74°. Abermals aus wenig Methanol kristallisiert, erhielt man farblose Nadeln, die bei 74-75° schmolzen.

b) Durch katalytische Hydrierung von XXXIIIa mit $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator [12] in Methanol: 2 g (6,75 mMol) XXXIIIa wurden in 100 ml Methanol gelöst und zu 1 g vorhydriertem $Pd(OH)_2/BaSO_4$-Katalysator in 20 ml Methanol gegeben. Es wurde bei 4 atü in der Parr-Apparatur hydriert, bis nach 5 Stdn. dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mehr zu sehen war. Man nutschte über Celite ab, dampfte das Filtrat i. Vak. ein und nahm den öligen Rückstand in 30 ml Äther auf. Die Ätherlösung wurde mit 10 ml 2n NaOH geschüttelt, anschließend mit Wasser neutral gewaschen. Den öligen Rückstand, den man beim Eindampfen der über $MgSO_4$

getrockneten Ätherlösung erhielt, nahm man in 7 ml Spiritus auf. Nach dem Erkalten der Lösung schieden sich 750 mg (37,3 % d. Th.) Flavanverbindung in farblosen Nadeln vom Schmp. 72-74° ab, die dünnschichtchromatographisch nur einen Fleck zeigten. Aus der Mutterlauge fielen 1,1 g einer plastischen, nicht kristallisierenden Masse an, die neben etlicher Flavanverbindung mit R_F 0,65 mit Benzol / Eisessig, 95 + 5, eine gleichfalls nicht fluorescierende Substanz mit R_F 0,70 aufwies.

UV-Spektrum in Methanol.

λ_{max} : 282 mμ ($\varepsilon = 10,6 \cdot 10^3$)

λ_{min} : 251 mμ ($\varepsilon = 1,1 \cdot 10^3$)

2,471 mg Substanz: 6,589 mg CO_2 ; 1,305 mg H_2O.

$C_{18}H_{18}O_4$ (298,34) Ber.: C = 72,47 % H = 6,08 %

Gef.: C = 72,77 % H = 5,91 %

7-Methoxy-flavan-3-carbonsäure-ß-diäthylamino-äthylamin-(cis-2.3) (XXXV).

Die Mischung von 1 g (3,34 mMol) 7-Methoxy-flavan-3-carbonsäure-methylester XXIVa, 0,1 g wasserfreiem Natriumacetat und 4 g (34 mMol) ß-Diäthylamino-äthylamin wurde 15 Stdn. am Steigrohr zum Sieden [35] erhitzt. Als danach mit Benzol / Triäthylamin, 30 + 0,5, dünnschichtchromatographisch kein Ausgangsmaterial mit R_F 0,8 mehr nachweisbar war, wurde der Ansatz in 80 ml Wasser eingegossen und das anfallende, milchige Produkt in 80 ml Äther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde 5 mal mit je 50 ml Wasser ge-

waschen. Beim Ansäuern der vereinigten, alkalischen Waschwasser fielen 0,2 g farblose Kristalle an. Die Ätherphase extrahierte man einmal mit 20 ml, zweimal mit je 10 ml 2n Salzsäure. Man versetzte die vereinigten salzsauren Auszüge mit fester Soda bis zur alkalischen Reaktion und nahm das gebildete, gelbe Öl in 50 ml Äther auf. Die über $MgSO_4$ getrocknete Ätherlösung gab man zur Reinigung auf eine kurze Aluminiumoxid-Säule, 5 cm x 1 cm ϕ. Beim Eindampfen der 180 ml nahezu ungefärbten Eluats, blieben 1 g (78,4 % d.Th.) schwach gelbes Öl zurück, welches keinerlei Kristallisationsbereitschaft zeigte. Im obigen Fließmittel war nur eine Substanz mit R_F 0,3 zu sehen.

72,8 mg Substanz: 1,76 ml n/10 $HClO_4$.

$C_{23}H_{30}N_2O_3$ (382,51) Ber. Amin-N : 3,66 %
Gef. Amin-N : 3,39 %

4-Hydroxy-7-benzyloxy-flavan-3-carbonsäure-methylester (XXXIIb).

In einem 100 ml Erlenmeyerkolben wurden 1 g (2,6 mMol) XXXb in 25 ml Methanol suspendiert und die Mischung mit 1 g (26,4 mMol) $NaBH_4$ versetzt. Es setzte alsbald eine heftige Reaktion unter lebhaftem Aufbrausen ein, die Mischung erwärmte sich stark und das Ausgangsmaterial ging in Lösung. Unter der Wasserleitung wurde gerade so weit gekühlt, daß ein Überschäumen der Reaktionslösung vermieden wurde. Noch in der heißen Lösung kam es zur Abscheidung des feinnadeligen, farblosen Reaktionsproduktes. Nach einer halben Stde. konnte das Produkt auf einer Nutsche von der farblosen Mutterlauge abgetrennt werden. Dünnschichtchromatographisch zeigte der Nutschenrückstand mit Benzol / Aceton, 30 + 1,

hauptsächlich einen Fleck mit R_F 0,14 , der sich nach dem Besprühen der Platte mit konz. Schwefelsäure infolge grüngelber Halochromie zu erkennen gab, zusätzlich konnte an einem grünblau fluorescierenden Fleck mit R_F 0,78 beigemengtes Flavenprodukt erkannt werden. Die Mutterlauge ließ nurmehr sehr wenig Reaktionsprodukt, etwas Ausgangsprodukt, wenig Flavenverbindung, sowie zwei unbekannte Substanzen mit R_F 0,12 bzw. 0,13 erkennen. Der mit 5 ml Methanol gewaschene Nutschenrückstand wog nach dem Trocknen 0,66 g (65,5 % d. Th.) und schmolz bei 170-174°. Eine Probe kristallisierte aus viel Methanol in feinen, farblosen Nadeln, die bei etwa 150° zu sintern begannen und bei 183-185° schmolzen. Die dünnschichtchromatographische Untersuchung erbrachte die Anwesenheit von Flavenverbindung, welche auch dann noch vorhanden war, nachdem verlustreich mehrmals aus viel Methanol kristallisiert worden war.

UV-Spektrum in Methanol.

λ_{max} : 282 mμ ($\varepsilon = 10,5 \cdot 10^3$)

λ_{min} : 259 mμ ($\varepsilon = 4,7 \cdot 10^3$)

7-Benzyloxy-Δ^3-flaven-3-carbonsäure-methylester (XXXIIIb).

Die Suspension von 2 g (5,15 mMol) XXXIIb in 100 ml Methanol wurde nach Zusatz von 12 Tropfen konz. Salzsäure zum Sieden erhitzt, bis alles Ausgangsmaterial nach etwa 10 Min. in Lösung gegangen war. Aus der leicht grün gefärbten Lösung schieden sich bereits in der Siedehitze die ersten farblosen Kristalle ab. Das ausgefallene Produkt wurde anderntags auf einer Nutsche gesammelt und mit 10 ml Methanol gewaschen. Man erhielt 1,45 g (76 % d. Th.)

dünnschichtchromatographisch reines Produkt mit R_F 0,78 im Fließmittel Benzol / Aceton, 30 + 1, vom Schmp. 154-156°. Einmaliges Umlösen aus viel Methanol erhöhte den Schmp auf 155,5 - 156,5°.

UV-Spektrum.

λ_{max} : 346 mμ ($\varepsilon = 34,5 \cdot 10^3$)

$\lambda_{Schulter}$: 318-308 mμ ($\varepsilon = 19,8\text{-}24,5 \cdot 10^3$)

λ_{min} : 274 mμ ($\varepsilon = 7,8 \cdot 10^3$)

λ_{max} : 254 mμ ($\varepsilon = 45,2 \cdot 10^3$)

λ_{min} : 234 mμ ($\varepsilon = 26,7 \cdot 10^3$)

2,008 mg Substanz: 5,674 mg CO_2 ; 0,985 mg H_2O.

$C_{24}H_{20}O_4$ (372,43) Ber.: C = 77,40 % H = 5,41 %

Gef.: C = 77,11 % H = 5,49 %

Literaturverzeichnis

1) A. Russel, J. Amer. chem. Soc. 70, 1060 (1948).

2) N. Hasebe, J. chem. Soc. Japan, 82, 1728 (1961).
ref.: C.A. 59, 2761e (1963).

3) O. Dann, G. Volz und O. Huber, Liebigs Ann. Chem. 587, 16 (1954).

4) A. Löwenbein, Ber. dtsch. chem. Ges. 57, 1515 (1924).

5) O. Dann und G. Illing, Liebigs Ann. Chem. 605, 158 (1957).

6) A. Frank, Diss. Erlangen 1957.

7) A. Ballio und L. Almirante, Ric. scient. 21, 85 (1951), ref. C.A. 46, 464 d (1952).

8) E. Gottesmann, Ber. dtsch. chem. Ges. 66, 1168 (1933).

9) L. Claisen und O. Eisleb, Liebigs Ann. Chem. 401, 29 (1913).

10) O. Dann und G. Volz, Liebigs Ann. Chem. 685, 167 (1965).

11) H.A. Offe und W. Barkow, Ber. dtsch. chem. Ges. 80, 485 (1947).

12) R. Kuhn und H.J. Haas, Angew. Chem. 67, 785 (1955).

13) W.H. Perkin, J. chem. Soc. (London) 45, 172.

14) A. Michael, Ber. dtsch. chem. Ges. 34, 3648 (1901).

15) I. Fleming und J. Harley-Mason, J. chem. Soc. (London) 1963, 4771.

16) Organikum, 513 (1964), 4. Aufl., VEB Deutscher Vlg.

17) S. Ruhemann, J. chem. Soc. (London) 1903, 1134.

18) Organikum, 244 (1964), 4. Aufl., VEB Deutscher Vlg.

19) E. Schenker, Angew. Chem. 73, 81 (1961).

20) G.A. Possy, G.E. Arth, R.E. Beyler und L.H. Sarett, J. Amer. chem. Soc. 75, 422 (1953).

21) N.N. Vorozhtsov Jr., V.A. Barkhash, A.T. Prudchenko und T.I. Khomenko, Dokl. Akad. Nauk. SSSR. 164, 1046 (1965); ref. C.A. 64, 2045e (1966).

22) H.J. Birch, Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe 16, 186 (1957).

23) H. Grisebach, Z. Naturf. 12b, 227 (1957).

24) T.A. Geismann und T. Swain, Chem. and Ind. 1957, 984.

25) H. Reznik, ref. Z. Naturf. 12b, 227 (1957).

26) G. Eberhardt und W.J. Schubert, J. Amer. chem. Soc. 78, 2835 (1956).

27) M.S. Newman und I.L. Ferrari, Tetrahedron 1962, 199.

28) F. Eiden und H. Haberland, Naturw. 52, 513 (1965).

29) Organikum, 512 (1964), 4. Aufl., VEB Deutscher Vlg.

30) P. Veeravagu, R.T. Arnold und E.W. Eigenmann, J. Amer. chem. Soc. 86, 3072 (1964).

31) H.J. Bretschneider, H.J. Eberlein, H.-M. Kabus, G. Nelle und W. Reichmann, Arzneimittel-Forsch. 13, 255 (1963).

32) P. Heistracher, O. Kraup und G. Spring, Arzneimittel-Forsch. 14, 1098 (1964).

33) K.-J. Bamberg, Diss. Erlangen 1961.

34) H. Meyer und K. Schlegel, Mh. Chem. 34, 569 (1930).

35) Organikum, 375 (1964), 4. Aufl., VEB Deutscher Vlg.

36) G.A. Reynolds und Ch.R. Hauser,
in Org. Synth. 30, 70 (1950).

37) T. Emilewics und St.v. Kostanecki,
Ber. dtsch. chem. Ges. 32, 308 (1899).

38) H. Henecka, in Houben/Weyl, Methoden der org. Chem.
VIII, 490 (1952), 4. Aufl., G. Thieme Vlg., Stuttgart.

39) M.F. Brown und R.L. Shriner, J. Org. Chem. 22, 1320(1957).

40) F.G. Badar, L.S. El-Assal und N.A. Doss,
J. chem. Soc. (London) 1955, 461.

41) K. Freudenberg und G. Wilker,
Ber. dtsch. chem. Ges. 85, 78 (1952).

42) G.W.K. Cavill, F.M. Dean, A. Mc. Gookin,
B.M. Marshall und A. Robertson,
J. chem. Soc. (London) 1954, 4573.

43) L. Gattermann, Die Praxis d. org. Chem., 39. Aufl.
(1958), S. 234.

44) L.M. Jackman, Fortschr. Chem. organ. Naturstoffe
23, 349 (1965).

45) J. Setnikar und T. Zanolini,
Farmaco 11, 855 (1956); ref.: C.A. 53, 19166a.

46) E.L. Tatum und S.R. Gross, J. Biol. Chem. 219, 797 (1956).
K. Yano und K. Armia, J. Gen. Appl. Microbiol.
4, 241 (1958).
H. Ishikava und T. Oki, Bull. Agr. Mater. Vegetabiles
3-4, 468 (1958).
Vgl.: B.A. Bohm, Chem. Reviews 65, 435 (1965).

47) M o u r e u und M u l l e r, A.ch. 9, I, 172.
ref.: Beilsteins Handbuch d. org. Chem., 4. Aufl., Berlin 1932, Bd. 9, I. Erg. Werk, S. 266.

48) G.W. K e n n e r und M.A. M u r r a y, J. chem. Soc. (London) 1949, 178.

49) R. B a l t z l y und A. B a s s, J. Amer. chem. Soc. 55, 4292 (1933).

50) K. K i n d l e r, H. O e l s c h l ä g e r und P. H e i n r i c h, Arch. Pharmaz. Ber. dtsch. pharmaz. Ges. 287/59, 210 (1954).

51) J.W. C l a r k L e w i s, L.M. J a c k m a n und L.R. W i l l i a m s, J. chem. Soc. (London) 1962, 3858.
D.H.R. B a r t o n, J. chem. Soc. (London) 1953, 1027.
R.L. A u g u s t i n e, J. org. Chem. 28, 152 (1963).
W. H ü c k e l, M. M a i e r, F. J o r d a n und W. S e e g e r, Liebigs Ann. Chem. 616, 47 (1958).

Lebenslauf

Am 27. Februar 1936 wurde ich, Gerald Friedrich M i c h l e r, als drittes von vier Kindern des Kaufmanns Max Michler und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Schmidt, in Ohlau/Schlesien geboren. Vom September 1942 bis Dezember 1945 besuchte ich die Volksschule in Ohlau, ab September 1945 nach vorangegangener, kriegsbedingter Übersiedlung meiner Eltern nach Bayern, die Volksschule in Krummennaab/Neustadt WN. Im Herbst 1947 trat ich in die Oberrealschule in Weiden Opf. ein, an der ich im Juli 1956 die Reifeprüfung ablegte. Meine zweijährige Lehrzeit als Apothekerpraktikant absolvierte ich vom 1. Oktober 1956 bis zum 30. September 1957 in der Kronen-Apotheke in Sulzbach-Rosenberg und vom 1. Oktober 1957 bis zum 30. September 1958 in der Mohren-Apotheke in Weiden/Opf. Im September 1958 legte ich in Regensburg die pharmazeutische Vorprüfung ab und begann im Winter-Semester 1958 das Studium der Pharmazie an der Universität Erlangen. Nach der im März 1962 abgelegten pharmazeutischen Staatsprüfung trat ich im Sommer-Semester 1962 das Studium der Lebensmittelchemie an. Meine halbjährige Kandidatenzeit absolvierte ich abschnittsweise während der Semesterferien in der Mohren-Apotheke in Weiden/Opf. Nach der im März 1964 bestandenen Lebensmittelchemiker-Hauptprüfung arbeitete ich seit 15. April 1964 als Doktorand und wissenschaftliche Hilfskraft im Institut für Angewandte Chemie der Universität Erlangen-Nürnberg unter Herrn Professor Dr. O. D a n n. Ab 1. August 1964 bin ich mit der Verwaltung einer wissenschaftlichen Assistentenstelle betraut.

Am 16. August 1965 heiratete ich Fräulein Gertrud B a t h e n aus Meschede.

ooOoo

-b

Offsetdruck - Fotodruck
Josef Hogl
8520 Erlangen, Brüxerstraße 9 (Nähe Röthelheimbad) Tel. 15336

Offsetdruck - Fotodruck

- J. Hogl, Erlangen, Brüxer Straße 9, (Nähe Rötheimbad) Telefon 15336 -